

UA/19466/01/01
UA/19466/01/02
UA/19466/01/03
UA/19466/01/04

131

Коротка характеристика лікарського засобу *big 13.06.2022*

ПОМАЛІД

Помалідомід капсули 1 мг,
Помалідомід капсули 2 мг,
Помалідомід капсули 3 мг,
Помалідомід капсули 4 мг

1. Назва лікарського засобу

Помалід

2. Якісний та кількісний склад

Помалідомід капсули 1 мг

1 капсула тверда містить 1 мг помалідоміду

Помалідомід капсули 2мг

1 капсула тверда містить 2 мг помалідоміду

Помалідомід капсули 3 мг

1 капсула тверда містить 3 мг помалідоміду

Помалідомід капсули 4 мг

1 капсула тверда містить 4 мг помалідоміду

Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. Лікарська форма.

Капсули тверді.

Помалідомід капсули 1 мг: капсули розміру «4» з темно синім ковпачком і жовтим тілом з написом «NAT» білим чорнилом на ковпачку капсули і написом «1mg» чорним чорнилом на тілі капсули, містять порошок від світло-жовтого до жовтого кольору.

Помалідомід капсули 2 мг: капсули розміру «2» з темно синім ковпачком і оранжевим тілом з написом «NAT» білим чорнилом на ковпачку капсули і написом «2mg» білим чорнилом на тілі капсули, містять порошок від світло-жовтого до жовтого кольору.

Помалідомід капсули 3 мг: Капсули розміру «2» з темно синім ковпачком і зеленим тілом з написом «NAT» білим чорнилом на ковпачку капсули і написом «3mg» білим чорнилом на тілі капсули, містять порошок від світло-жовтого до жовтого кольору.

Помалідомід капсули 4 мг: Капсули розміру «2» з темно синім ковпачком і синім тілом з написом «NAT» білим чорнилом на ковпачку капсули і написом «4mg» білим чорнилом на тілі капсули, містять порошок від світло-жовтого до жовтого кольору.

4. Клінічна інформація:

4.1. Терапевтичні показання.

Помалідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном показаний для лікування дорослих пацієнтів із множинною мієломою, які раніше отримували не менше ніж один курс лікування, що включав леналідомід.

Помалідомід у комбінації з дексаметазоном показаний для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом та бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії.

4.2. Спосіб застосування та дози.



Лікування необхідно розпочинати та контролювати під наглядом лікарів, які мають досвід лікування множинної мієломи.

Застосування певної дози продовжується або змінюється на підставі клінічних та лабораторних результатів.

Комбінована терапія

• Помалідомід у поєднанні з бортезомібом і дексаметазоном

Рекомендована початкова доза помалідоміду становить 4 мг перорально один раз на день з 1-го по 14-й день із повторним циклом через 21 день.

Помалідомід застосовують у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном (див. таблицю 1). Початкова доза бортезомібу становить $1,3 \text{ мг/м}^2$, вводять внутрішньовенно або підшкірно один раз на день у дні, зазначені в таблиці 1. Рекомендована доза дексаметазону становить 20 мг перорально один раз на день у дні, зазначені в таблиці 1. Лікування помалідомідом у поєднанні з бортезомібом та дексаметазоном слід проводити до прогресування захворювання або до появи токсичності.

Таблиця 1

Рекомендована схема дозування Помалідоміду у поєднанні з бортезомібом та дексаметазоном

Цикли 1-8	День (з 21-денного циклу)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Помалідомід (4 мг)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Бортезоміб ($1,3 \text{ мг/м}^2$)	•			•				•			•										
Дексаметазон (20 мг)*	•	•		•	•			•	•		•	•									

Надалі цикл 9	День (з 21-денного циклу)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Помалідомід (4 мг)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Бортезоміб ($1,3 \text{ мг/м}^2$)	•							•													
Дексаметазон (20 мг)*	•	•						•	•												

*Для пацієнтів >75 років.

Зміна дози або припинення застосування помалідоміду

Для того, щоб почати новий цикл помалідоміду, число нейтрофілів повинно становити $> 1 \times 10^9/\text{л}$, а кількість тромбоцитів повинна становити $> 50 \times 10^9/\text{л}$.

Інструкції щодо призупинення терапії або зменшення виникнення побічних реакцій, пов'язаних з помалідомідом, наведені в таблиці 2, а рівні дози визначені в таблиці 3.

Таблиця 2

Інструкція зі зміни дозування помалідоміду

Токсичність	Зміна дозування
Нейтропенія*	Переривання лікування помалідомідом до завершення циклу. Проводити ЗАК***.
АКН** $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ або фебрильна нейтропенія (гарячка $\geq 38,5^\circ\text{C}$ і АКН** $< 1 \times 10^9/\text{л}$)	
Повернення рівня АКН** до $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$	Відновити лікування помалідомідом у дозі, нижчій від попередньої на один рівень.



Handwritten signature

Для кожного наступного зниження $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$		Переривання лікування помалідомідом.
Повернення рівня АКН** до $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$		Відновити лікування помалідомідом у дозі, нижчій від попередньої на один рівень.
<u>Тромбоцитопенія</u>		Переривання лікування
Вміст тромбоцитів $< 25 \times 10^9/\text{л}$		помалідомідом до завершення циклу. Проводити загальний клінічний аналіз крові щотижня.
Повернення рівня АКН** до $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$		Відновити лікування помалідомідом у дозі, нижчій від попередньої на один рівень.
Для кожного наступного зниження $< 25 \times 10^9/\text{л}$		Переривання лікування помалідомідом.
Повернення рівня АКН** до $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$		Відновити лікування помалідомідом у дозі, нижчій від попередньої на один рівень.
<u>Висипання</u>		Обмірковувати зміну дозування або припинення застосування помалідоміду.
Висипання 2-3-го ступеня		Назавжди припинити лікування.
Висипання 4-го ступеня або пухирі (включаючи ангіоневротичний набряк, ексfolіативні або бульозні висипання, або якщо підозрюється синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) або лікарська реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS))		
<u>Інше</u>		Переривання лікування помалідомідом до завершення циклу. У наступному циклі відновити лікування помалідомідом у дозі, нижчій за попередню на один рівень (побічні реакції повинні бути усунені або покращені ≤ 2 -го рівня перед відновленням терапії).
Інші побічні реакції, пов'язані з помалідомідом ≥ 3 -го ступеня		

Інструкції щодо зміни дози в цій таблиці застосовуються для помалідоміду в поєднанні з бортезомібом та дексаметазоном та для помалідоміду в поєднанні з дексаметазоном.



Handwritten signature

13'

*У випадку нейтропенії лікар повинен розглянути питання про використання факторів росту.

**АКН - абсолютна кількість нейтрофілів.

***ЗАК - загальний клінічний аналіз крові.

Таблиця 3
Зниження дози помалідоміду

Рівень дози	Пероральна доза помалідоміду
Початкова доза	4 мг
Рівень дози-1	3 мг
Рівень дози-2	2 мг
Рівень дози-3	1 мг

Інструкції щодо зміни дози в цій таблиці застосовуються для помалідоміду в поєднанні з бортезомібом та дексаметазоном та для помалідоміду в поєднанні з дексаметазоном.

Якщо побічні реакції з'являються після зниження дози до 1 мг, то застосування лікарського засобу необхідно припинити.

Сильні інгібітори CYP1A2

Якщо сильні інгібітори CYP1A2, такі як ципрофлоксацин, еноксацин і флувоксамін, застосовують разом із помалідомідом, необхідно знизити дозу помалідоміду на 50 %.

Корекція дози або припинення застосування бортезомібу

Для отримання інструкцій щодо тимчасового припинення терапії або зменшення дози для бортезомібу лікарі повинні звернутися до відповідної інструкції для медичного застосування лікарського засобу з діючою речовиною бортезоміб.

Корекція дози або припинення застосування дексаметазону

Інструкції щодо тимчасового припинення терапії або зменшення дози для дексаметазону наведені в таблицях 4 та 5 нижче. Однак рішення щодо тимчасового припинення терапії або відновлення дози лікарського засобу приймаються на розсуд лікаря відповідно до засобу відповідної інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Таблиця 4
Інструкція щодо зміни дозування дексаметазону

Токсичність	Зміна дози
Диспепсія 1-2-го ступеня	Підтримувати дозу та лікуватися блокаторами H ₂ -гістамінових рецепторів або аналогами. Знизити на один рівень дози, якщо симптоми зберігаються.
Диспепсія ≥3-го ступеня	Тимчасово перервати терапію лікарським засобом, поки симптоми не стануть контрольованими. Додати до терапії блокатори H ₂ -гістамінових рецепторів або аналоги та відновити дозу на один рівень нижчий від попередньої дози.
Набряки >3-го ступеня	За необхідності додати до терапії діуретики та зменшити дозу лікарського засобу на один рівень від попередньої.
Дезорієнтація та зміни настрою ≥ 2-го ступеня	Перервати терапію лікарським засобом, поки симптоми не будуть усунені. Відновити лікування у дозі, нижчій від попередньої на один рівень.
М'язова слабкість ≥ 2-го ступеня	Перервати терапію лікарським засобом, поки симптоми м'язової слабкості стануть ≤ 1-го ступеня. Відновити лікування у дозі, нижчій від попередньої на один рівень.
Гіперглікемія ≥ 3-го ступеня	Знизити дозу лікарського засобу на один рівень. За потреби додати до терапії інсулін або пероральні гіпоглікемічні засоби.
Гострий панкреатит	Виключити дексаметазон зі схеми лікування.



Інші побічні реакції від дексаметазону ≥ 3 -го ступеня	Припинити терапію дексаметазоном, допоки прояви побічних реакцій не стануть ≤ 2 ступеня. Відновити лікування у дозі, нижчій від попередньої на один рівень.
---	--

Якщо відновлення від токсичного ефекту тривас понад 14 днів, доза дексаметазону буде відновлена на один рівень нижче від попередньої дози.

Таблиця 5

Зниження дози дексаметазону		
Рівень дози	≤ 75 років	> 75 років
	Доза (цикли 1-8: день 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 із 21-денного циклу; цикл ≥ 9 : день 1, 2, 8, 9 із 21-денного циклу)	Доза (цикли 1-8: день 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 із 21-денного циклу; цикл ≥ 9 : день 1, 2, 8, 9 із 21-денного циклу)
Початкова доза	20 мг	10 мг
Рівень дози-1	12 мг	6 мг
Рівень дози-2	8 мг	4 мг

Застосування дексаметазону слід припинити, якщо пацієнт не може переносити дозу 8 мг у віці ≤ 75 років або дозу 4 мг у віці >75 років.

У разі відміни будь-якого з компонентів схеми лікування подальше застосування решти лікарських засобів визначає лікар.

• Помалідомід у поєднанні з дексаметазоном

Рекомендована початкова доза лікарського засобу Помалідомід становить 4 мг, застосовують перорально один раз на день з 1-го по 21-й день із повторним циклом через 28 днів.

Рекомендована доза дексаметазону становить 40 мг перорально один раз на день на 1, 8, 15 та 22 день кожного 28-денного циклу лікування.

Лікування помалідомідом у поєднанні з дексаметазоном слід проводити до прогресування захворювання або до появи токсичних ефектів.

Корекція дози або припинення застосування помалідоміду

Інструкції щодо тимчасового припинення терапії або зменшення побічних реакцій, пов'язаних із помалідомідом, наведені в таблицях 2 та 3.

Корекція дози дексаметазону

Інструкції щодо зміни дози для зниження побічних реакцій, пов'язаних із дексаметазоном, наведені в таблиці 4. Інструкції щодо зниження дози для зменшення побічних реакцій, пов'язаних із дексаметазоном, наведені в таблиці 6. Однак рішення щодо припинення/відновлення дози приймаються на розсуд лікаря відповідно до поточної інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Таблиця 6

Зниження дози дексаметазону		
Рівень дози	≤ 75 років	>75 років
	День 1, 8, 15, 22 кожного 28-денного циклу	День 1, 8, 15, 22 кожного 28-денного циклу
Початкова доза	40 мг	20 мг
Рівень дози-1	20 мг	12 мг
Рівень дози-2	10 мг	8 мг

Застосування дексаметазону слід припинити, якщо пацієнт не може переносити дозу 10 мг у віці ≤ 75 років або дозу 8 мг у віці >75 років.

Особливі групи населення



Пацієнти літнього віку

Помалідомід у поєднанні з бортезомібом та дексаметазоном. Коригування дози для помалідоміду не є необхідним.

Інформація про одночасне застосування бортезомібу у поєднанні з помалідомідом наведена у відповідному розділі поточної інструкції для медичного застосування.

Для пацієнтів >75 років початкова доза дексаметазону становить:

- Доза з 1 по 8 цикл: по 10 мг один раз на день у 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 та 12 дні кожного 21-денного циклу.

- Для 9 і наступних циклів: по 10 мг один раз на день у 1, 2, 8 і 9 дні кожного 21-денного циклу.

Помалідомід у поєднанні з дексаметазоном

Коригування дози для помалідоміду не є необхідним.

Для пацієнтів >75 років початкова доза дексаметазону становить:

- По 20 мг один раз на день у 1, 8, 15 і 22 дні кожного 28-денного циклу.

Печінкова недостатність

Пацієнти із загальним білірубіном у сироватці крові > 1,5 x ВМН (верхня межа норми) були виключені з клінічних досліджень. Порушення функції печінки має незначний вплив на фармакокінетику помалідоміду. Не потрібно коригувати початкову дозу помалідоміду пацієнтам із порушеннями функції печінки, визначеними за критеріями Чайлда-П'ю. Однак пацієнтів із порушеннями функції печінки слід додатково контролювати щодо виникнення побічних реакцій, при необхідності зменшувати дози або переривати терапію помалідомідом.

Ниркова недостатність

Коригування дози помалідоміду для пацієнтів із порушеннями функції нирок не є необхідним. У дні, коли пацієнти перебувають на гемодіалізі, дозу помалідоміду слід приймати після гемодіалізу.

Спосіб застосування

Пероральне застосування.

Тверді капсули помалідоміду слід приймати перорально в один і той же час щодня. Капсули не слід відкривати, ламати або жувати. Капсули слід ковтати цілими, бажано запивати водою, з їжею або без неї. Якщо пацієнт забув прийняти дозу помалідоміду протягом одного дня, то необхідно прийняти призначену дозу, як заплановано, наступного дня. Пацієнти не повинні змінювати дозу, щоб компенсувати пропущену в попередні дні дозу.

Діти.

Немає даних щодо застосування помалідоміду дітям віком до 18 років для показання множинна мієлома.

Спосіб застосування

Пероральне застосування.

Тверді капсули помалідоміду слід приймати перорально в один і той же час щодня. Капсули не слід відкривати, ламати або жувати. Капсули слід ковтати цілими, бажано запивати водою, з їжею або без неї. Якщо пацієнт забув прийняти дозу помалідоміду протягом одного дня, то необхідно прийняти призначену дозу, як заплановано, наступного дня. Пацієнти не повинні змінювати дозу, щоб компенсувати пропущену в попередні дні дозу.

Інформацію про інші лікарські засоби, що застосовуються в комбінації з капсулами помалідоміду, див. у відповідних розділах короткої характеристики.



4.3. Протипоказання.

- Вагітність.
- Жінки дітородного віку, якщо не виконані всі умови Програми із запобігання вагітності.
- Пацієнти чоловічої статі, які не в змозі виконувати необхідні контрацептивні заходи.
- Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Інформацію про інші лікарські засоби, що застосовуються в комбінації з капсулами помалідоміду, див. у відповідних розділах короткої характеристики.

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні.

Тератогенність

Помалідомід не слід приймати під час вагітності, оскільки він виявляє тератогенний ефект. Помалідомід структурно пов'язаний із талідомідом. Талідомід - відомий лікарський засіб із тератогенним для людини впливом, який спричиняє тяжкі вроджені вади. Було встановлено, що помалідомід є тератогенним при введенні у період основного органогенезу як для щурів, так і для кроликів.

Умови Програми профілактики вагітності повинні бути виконані для всіх пацієнтів, якщо немає надійних доказів того, що пацієнт не має репродуктивного потенціалу.

Критерії для жінок, які не мають репродуктивного потенціалу:

Жінки або партнери чоловічої статі вважаються такими, що не мають репродуктивного потенціалу, якщо вони відповідають принаймні одному з нижчезазначених критеріїв:

- Вік ≥ 50 років та природна аменорея протягом ≥ 1 року (аменорея після терапії раку або під час грудного вигодовування не виключає дітородний вік).
- Передчасне згасання функції яєчників підтверджене фахівцем гінекологом.
- Попередня двобічна сальпінгооваріектомія або гістероектомія.
- Генотип ХУ, синдром Тернера, агенезія матки.

Консультавання

Жінкам, які мають дітородний потенціал, застосування помалідоміду протипоказано, якщо не виконано всі наступні умови:

- Жінка усвідомлює очікуваний тератогенний ризик для ненародженої дитини.
- Жінка усвідомлює необхідність ефективної контрацепції, щонайменше за 4 тижні до початку лікування, протягом усієї тривалості лікування та принаймні протягом 4-х тижнів після закінчення терапії.
- Навіть якщо у жінки дітородного віку є аменорея, необхідно дотримуватися всіх порад щодо ефективної контрацепції.
- Жінка повинна бути здатною застосовувати ефективні засоби контрацепції.
- Жінка проінформована та усвідомлює можливі наслідки вагітності та необхідність швидкої консультації у разі ризику вагітності.
- Жінка усвідомлює необхідність розпочати лікування якнайшвидше, як тільки Помалідомід відпускається за рецептом після негативного тесту на вагітність.
- Жінка усвідомлює необхідність та погоджується проходити тестування на вагітність принаймні кожні 4 тижні, за винятком випадків, коли є підтвердження стерилізації фалопієвих труб.
- Жінка визнає, що вона усвідомлює небезпеку та необхідність запобіжних заходів, пов'язаних із застосуванням помалідоміду.

Лікар, який призначає лікування, повинен забезпечити дотримання жінками дітородного віку таких умов:



- Пацієнтка відповідає умовам Програми профілактики вагітності, включаючи підтвердження того, що вона має достатній рівень усвідомлення необхідності даних дій.
- Пацієнтка визнає вищезазначені умови.

Для пацієнтів чоловічої статі, які приймають помалідомід, фармакокінетичні дані показали, що лікарський засіб потрапляє у сім'яну рідину під час лікування. Як запобіжний захід, а також враховуючи особливі групи населення з потенційно тривалим періодом виведення лікарського засобу через порушення функції печінки, всі пацієнти чоловічої статі, які приймають помалідомід, повинні виконувати такі умови:

- Чоловік усвідомлює очікуваний тератогенний ризик від статевої активності для вагітної жінки або жінки дітородного потенціалу.
- Чоловік усвідомлює необхідність використання презерватива у разі сексуальної активності з вагітною жінкою або жінкою дітородного віку, не використовуючи ефективну контрацепцію, протягом періоду лікування, під час перерви у терапії та протягом 7 днів після того, як терапія була перервана та/або припинена. Це стосується також і чоловіків з вазектомією, які повинні використовувати презерватив, якщо вони вступають у статевий контакт із вагітною жінкою або жінкою, яка має дітородний потенціал, оскільки сім'яна рідина все ще може містити помалідомід за відсутності сперматозоїдів.
- Він усвідомлює, що у разі, якщо його партнерка завагітніє, в той час, коли він приймає помалідомід або через 7 днів після того, як він перестав приймати помалідомід, потрібно негайно повідомити про це свого лікуючого лікаря, також рекомендується направити партнерку до спеціалізованого лікаря або спеціаліста, досвідченого в тератології, для надання оцінки та рекомендацій.

Контрацепція

Жінки з дітородним потенціалом повинні застосовувати принаймні один ефективний метод контрацепції протягом щонайменш 4-х тижнів до терапії, під час терапії та принаймні протягом 4-х тижнів після терапії помалідомідом, навіть у разі переривання дози, якщо пацієнт не зобов'язується підтвердити абсолютне та тривале стримування щомісяця. Якщо ефективна контрацепція не використовується, пацієнта необхідно направити до відповідного кваліфікованого медичного працівника для отримання консультацій щодо протизаплідних засобів, для того щоб розпочати контрацепцію.

Приклади ефективних методів контрацепції:

- Імплантат.
- Внутрішньоматкова система, що вивільняє левоноргестрел.
- Депо медроксипрогестерону ацетату.
- Трубна стерилізація.
- Статевий акт лише з партнером, якому провели вазектомію; вазектомія повинна бути підтверджена двома негативними аналізами сім'яної рідини.
- Таблетки, що інгібують овуляцію з прогестероном (тобто дезогестрел).

Через підвищений ризик венозної тромбоемболії у пацієнтів із множинною мієломою, які приймають помалідомід та дексаметазон, застосування пероральних комбінованих таблеток для контрацепції не рекомендується. Якщо в даний час пацієнт застосовує комбіновану оральну контрацепцію, пацієнту необхідно перейти до одного з перелічених вище ефективних методів. Ризик венозної тромбоемболії зберігається протягом 4-6 тижнів після припинення застосування комбінованих оральних контрацептивів. Ефективність контрацептивних стероїдів може бути знижена під час прийому препарату разом із дексаметазоном.



Імпланти та внутрішньоматкові системи, що вивільняють левоноргестрел, підвищують ризик інфікування під час введення та під час нерегулярної вагінальної кровотечі. Профілактичне застосування антибіотиків слід враховувати для пацієнтів з нейтропенією.

Введення внутрішньоматкових систем, що вивільняють мідь, не рекомендується через потенційні ризики інфікування під час введення та втрати крові протягом менструації, що може поставити під загрозу пацієнтів із сильною нейтропенією або вираженою тромбоцитопенією.

Діагностика вагітності

Згідно з місцевою практикою, жінкам із дітородним потенціалом, як зазначено вище, необхідно проводити медичні контрольовані тести на вагітність з мінімальною чутливістю 25 МО/мл. Дана вимога стосується також жінок із дітородним потенціалом, які практикують абсолютне та постійне стримування. В ідеалі діагностика вагітності, видача рецепта та відпуск лікарського засобу повинні проводитися в один і той же день. Видача помаліоміду жінкам дітородного віку має відбутися протягом 7 днів після призначення даного лікарського засобу.

До початку лікування

Тест на вагітність під наглядом лікаря повинен проводитися під час консультації, коли призначається помаліомід, або за 3 дні до візиту після того, як пацієнт використовував ефективні протизаплідні засоби протягом щонайменше 4-х тижнів. Тест повинен підтвердити, що пацієнтка не вагітна перед початком терапії помаліомідом.

Спостереження та закінчення лікування

Тест на вагітність під наглядом лікаря слід повторювати щонайменше кожні 4 тижні, включаючи принаймні 4 тижні після закінчення лікування, за винятком випадків підтвердженої стерилізації. Тест на вагітність слід проводити в день візиту до лікаря або за 3 дні до відвідування лікаря.

Додаткові заходи безпеки

Пацієнтів слід проінструктувати про те, що не можна давати цей лікарський засіб іншим особам та про необхідність повернути невикористані капсули своєму фармацевту в кінці лікування.

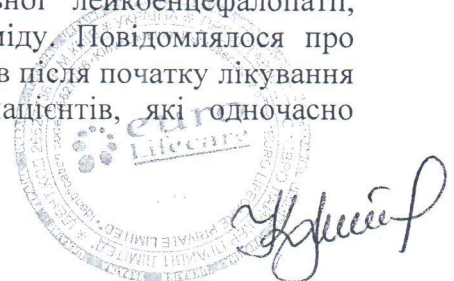
Пацієнти, які застосовують помаліомід, не повинні бути донорами крові, сім'яної рідини або сперматозоїдів під час лікування (у тому числі під час переривання дози) і протягом 7 днів після припинення терапії помаліомідом.

Гематологічні ускладнення

Найчастіше у пацієнтів спостерігається нейтропенія, гематологічна побічна реакція 3-го або 4-го ступеня з рецидивуючою/рефрактерною множинною мієломою, після чого виникає анемія та тромбоцитопенія. Пацієнтів слід контролювати на наявність гематологічних побічних реакцій, особливо на виникнення нейтропенії. Також пацієнтів потрібно попередити про необхідність повідомляти про виникнення епізодів гарячки в найкоротші терміни. Лікарі повинні спостерігати за пацієнтами на предмет виникнення кровотеч, включаючи кровотечі з носа, особливо при застосуванні супутніх лікарських засобів, які, як відомо, підвищують ризик виникнення кровотеч. Повний аналіз крові слід робити на початку терапії, щотижня протягом перших 8 тижнів терапії та надалі щомісяця. Може знадобитися зміна дози. Пацієнтам може знадобитися підтримувальна терапія препаратами крові та/або факторами росту.

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)

Повідомлялося про випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії, включаючи летальні випадки, при застосуванні помаліоміду. Повідомлялося про випадки ПМЛ у строк від декількох місяців до декількох років після початку лікування помаліомідом. Як правило, випадки реєструвалися у пацієнтів, які одночасно



145

застосовували дексаметазон або попередньо отримували лікування іншою імуносупресивною хіміотерапією. Лікарі повинні регулярно спостерігати за пацієнтами та враховувати ПМЛ при диференціальному діагнозі у пацієнтів з новими або прогресуючими неврологічними симптомами, когнітивними або поведінковими ознаками чи симптомами. Також пацієнтам слід рекомендувати інформувати свого партнера або опікунів про своє лікування, оскільки вони можуть помітити симптоми, про які пацієнт не знає.

Оцінка ПМЛ повинна базуватися на неврологічному дослідженні, МРТ мозку та аналізі ліквору на ДНК вірусу JC (JCV) методом ПЛР або біопсії мозку з тестуванням на JCV. Негативна ПЛР JCV не виключає ПМЛ. Якщо не вдається встановити альтернативний діагноз, може бути необхідним додаткове спостереження та оцінка.

Якщо є підозра на ПМЛ, подальше застосування слід призупинити, доки ПМЛ не буде виключено. Якщо ПМЛ підтверджено, застосування помалідоміду слід припинити остаточно.

Тромбоемболічне ускладнення

У пацієнтів, які отримують помалідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном або в поєднанні з дексаметазоном, можливе виникнення венозної тромбоемболії (переважно тромбоз глибоких вен та легенева емболія) та артеріальних тромбоемболічних ускладнень (інфаркт міокарда та порушення мозкового кровообігу). Пацієнти з відомими факторами ризику виникнення тромбоемболії, включаючи попередній тромбоз, повинні перебувати під ретельним контролем. Слід вжити заходів, щоб мінімізувати всі фактори ризику, які можна усунути (наприклад, куріння, гіпертензія та гіперліпідемія). Пацієнти та лікарі мають бути уважними до ознак та симптомів тромбоемболії. Пацієнти повинні звернутися за медичною допомогою у разі виникнення таких симптомів як задишка, біль у грудях, набряк руки або ноги. Рекомендується застосування антикоагулянтної терапії (якщо вона не протипоказана) (наприклад, ацетилсаліцилова кислота, варфарин, гепарин або клопідогрель), особливо у пацієнтів із додатковими факторами ризику тромботичних ускладнень. Рішення про проведення профілактичних заходів повинно бути прийнято після ретельної оцінки окремих факторів ризику для пацієнта. У клінічних дослідженнях пацієнти отримували для профілактики ацетилсаліцилову кислоту або альтернативну антитромботичну терапію. Застосування еритропоетичних засобів несе ризик виникнення тромботичних ускладнень, включаючи тромбоемболію. Тому еритропоетичні засоби, а також інші засоби, які можуть підвищити ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень, слід застосовувати з обережністю.

Розлади щитовидної залози

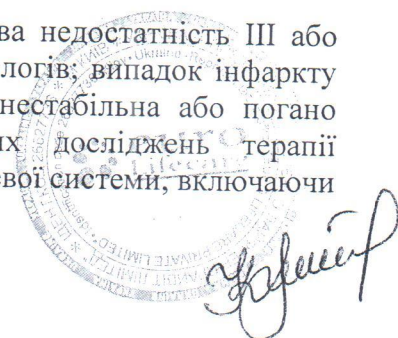
Повідомлялося про випадки гіпотиреозу. Перед початком лікування необхідно здійснити контроль коморбідних станів, що впливають на функцію щитовидної залози. Рекомендується проводити моніторинг функції щитовидної залози до початку та під час лікування помалідомідом.

Периферична нейропатія

Пацієнти, які мали перебіг периферичної нейропатії ≥ 2 ступеня, були виключені з клінічних досліджень із помалідомідом. Слід бути обережними при вирішенні питання щодо призначення терапії помалідомідом таким пацієнтам.

Виражена серцева дисфункція

Пацієнти зі значною серцевою дисфункцією (застійна серцева недостатність III або IV ступеня за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів; випадок інфаркту міокарда протягом 12 місяців після початку дослідження; нестабільна або погано контрольована стенокардія) були виключені з клінічних досліджень терапії помалідомідом. Повідомлялося про побічні реакції з боку серцевої системи, включаючи



застійну серцеву недостатність, набряк легень та фібриляцію передсердь, головним чином у пацієнтів із наявними серцевими захворюваннями або серцевими факторами ризику. Слід дотримуватися належної обережності при призначенні помалідоміду таким пацієнтам, включаючи періодичний контроль за ознаками чи симптомами серцево-судинної системи.

Синдром лізису пухлин

Пацієнти, які мають найбільший ризик виникнення синдрому лізису пухлини, – це пацієнти з високим навантаженням на пухлину до початку лікування. У цьому випадку за пацієнтами слід ретельно спостерігати та вживати відповідних запобіжних заходів при виникненні ризику.

Вторинне первинне злоякісне новоутворення

Повідомлялося про виникнення других первинних злоякісних новоутворень, таких як немеланомний рак шкіри, у пацієнтів, які отримували помалідомід. Лікарі повинні ретельно слідкувати за пацієнтами до та під час лікування, використовуючи стандартне обстеження з виявлення онкологічних захворювань на наявність інших первинних злоякісних новоутворень та розпочати лікування, як зазначено.

Алергічні реакції та тяжкі шкірні реакції

Зафіксовано ангіоневротичний набряк та тяжкі дерматологічні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та лікарську реакцію з еозинофілією й системними симптомами після застосування помалідоміду. Пацієнти мають бути поінформовані про ознаки та симптоми цих реакцій їхнім лікарем та про те, що у разі виникнення будь-яких симптомів слід негайно звернутися до лікаря. Застосування помалідоміду необхідно припинити при ексfolіативному або бульозному висипанні або при підозрі на синдром Стівенса-Джонсона, токсичному епідермальному некролізі або лікарській реакції з еозинофілією та системними симптомами. Не слід відновлювати терапію після усунення реакцій. Пацієнти із серйозними алергічними реакціями на талідомід або леналідомід в анамнезі були виключені з клінічних досліджень. Такі пацієнти мають високий ризик виникнення реакцій гіперчутливості та не повинні приймати помалідомід. При виникненні висипання 2-3-го ступеня слід розглянути відміну лікарського засобу. Необхідно назавжди припинити терапію помалідомідом при виникненні ангіоневротичного набряку.

Запаморочення та дезорієнтація

Після застосування помалідоміду були зареєстровані випадки запаморочення та сплутаності свідомості. Пацієнти повинні уникати станів, за яких запаморочення або сплутаність свідомості можуть стати проблемою, та не застосовувати інших лікарських засобів, які можуть спричинити запаморочення або сплутаність свідомості, без консультації лікаря.

Інтерстиціальне захворювання легень (ІЗЛ)

Після застосування помалідоміду були зареєстровані випадки ІЗЛ та пов'язані з ним випадки, включаючи пневмонію. Необхідно проводити ретельну оцінку хворих із гострим початком або необґрунтованим погіршенням симптомів легеневих захворювань для того, щоб виключити ІЗЛ. Терапія помалідомідом необхідно припинити на час дослідження цих симптомів, і, якщо ІЗЛ буде підтверджено, розпочати відповідне лікування. Терапію помалідомідом слід відновити лише після ретельної оцінки співвідношення користі та ризиків.

Порушення з боку печінки

У пацієнтів, які застосовували помалідомід, спостерігалось помітне підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та білірубіну. Також повідомлялося про випадки виникнення гепатиту, через що довелося припинити терапію помалідомідом.



Рекомендовано постійно стежити за клінічними показниками роботи печінки протягом перших 6 місяців лікування та після припинення терапії.

Інфекції

Про повторне виникнення гепатиту В після терапії помалідомідом у поєднанні з дексаметазоном у пацієнтів, які раніше були заражені вірусом гепатиту В (ВГВ), повідомлялося рідко. Деякі з цих випадків спричинили гостру печінкову недостатність, через що довелося припинити терапію помалідомідом. Наявність вірусу гепатиту В слід встановити до початку терапії помалідомідом. Пацієнтам, які мають позитивний тест на ВІЛ-інфекцію, рекомендується проконсультуватися з лікарем, який має досвід у лікуванні гепатиту В. Слід проявляти обережність при терапії помалідомідом у комбінації з дексаметазоном для пацієнтів, які раніше мали вірус гепатиту В, включаючи пацієнтів, які

мають позитивний анти-НВс, але негативний НВsAg. Ці пацієнти повинні проходити контроль на наявність ознак і симптомів активної форми ВГВ протягом всієї терапії.

Вміст натрію

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (0,24 мг, 0,36 мг, 0,48 мг) на капсулу, тобто можна вважати, що даний засіб вільний від натрію.

Інформацію про інші лікарські засоби, що застосовуються в комбінації з капсулами помалідоміду, див. у відповідних розділах короткої характеристики.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив помалідоміду на інші лікарські засоби

Передбачається, що помалідомід не спричинить клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій між лікарськими засобами шляхом інгібування або індукції цитохрому Р450 або інгібування транспортера при одночасному застосуванні зі субстратами цих ферментів або транспортерами. Потенціал між такими лікарськими взаємодіями, включаючи потенційний вплив помалідоміду на фармакокінетику комбінованих оральних контрацептивів, клінічно не оцінювався.

Вплив інших лікарських засобів на помалідомід

Див. розділ «Фармакокінетика»

Дексаметазон

Одночасне багаторазове введення доз помалідоміду до 4 мг разом із дексаметазоном від 20 до 40 мг (який вважається слабким або помірним індуктором декількох ферментів СYP, у тому числі СYP3A) пацієнтам із множинною мієломою не вплинуло на фармакокінетику помалідоміду порівняно із введенням лише помалідоміду.

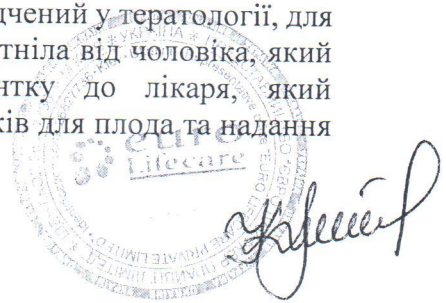
Вплив дексаметазону на варфарин невідомий. Під час лікування рекомендується стежити за концентрацією варфарину в крові.

Інформацію про інші лікарські засоби, що застосовуються в комбінації з капсулами помалідоміду, див. у відповідних розділах короткої характеристики.

4.6 Застосування під час вагітності та годування груддю

Жінки репродуктивного віку/контрацепція у чоловіків і жінок

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні методи контрацепції. Якщо жінка завагітніла під час терапії помалідомідом, лікування необхідно припинити, а пацієнтку направити до лікаря, який спеціалізується або досвідчений у тератології, для оцінки ризиків для плода та надання порад. Якщо жінка завагітніла від чоловіка, який застосовує помалідомід, рекомендується направити пацієнтку до лікаря, який спеціалізується або досвідчений у тератології, для оцінки ризиків для плода та надання



порад. Помалідомід проникає у сім'яну рідину людини. Як запобіжний захід всі пацієнти чоловічої статі, які приймають помалідомід, повинні використовувати презервативи протягом усього періоду лікування, під час переривання дози та протягом 7 днів після припинення лікування в тому випадку, якщо партнерка вагітна або репродуктивного віку і не застосовує інших видів контрацепції.

Вагітність

Очікується тератогенний ефект помалідоміду на організм людини. Помалідомід протипоказаний до застосування під час вагітності та жінкам репродуктивного віку, за винятком випадків, коли всі умови для запобігання вагітності виконані.

Годування груддю

Немає даних, які б підтвердили проникання лікарського засобу у грудне молоко людини. Помалідомід був виявлений у молоці щурів, що годують, після його введення. Через потенційну можливість виникнення побічних реакцій від помалідоміду у дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні, необхідно прийняти рішення про припинення вигодовування груддю або терапії лікарським засобом, враховуючи користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки.

Фертильність

Було встановлено, що помалідомід негативно впливає на фертильність і має тератогенний вплив на тварин. Помалідомід проникнув крізь плаценту та був виявлений у крові плода після введення вагітним кроликам.

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами.

Помалідомід має незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами. Після застосування помалідоміду повідомлялося про випадки виникнення стомлюваності, пригніченого рівня свідомості, сплутаності свідомості та запаморочення. Якщо під час застосування терапії помалідомідом виникають перераховані побічні реакції, пацієнти мають бути проінструктовані про те, що не слід керувати транспортним засобом, працювати з іншими автоматизованими системами або виконувати небезпечні завдання під час лікування.

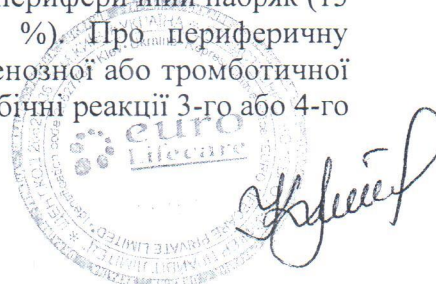
4.8 Побічні реакції.

- *Помалідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном*

Найчастіше були виявлені порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: нейтропенія (46,8 %), тромбоцитопенія (36,7 %) та анемія (28,4 %). Найчастіше надходили повідомлення про периферичну сенсорну нейропатію (47,8 %). Найпоширенішими побічними реакціями 3-го або 4-го ступеня були реакції з боку системи крові та лімфатичної системи: нейтропенія (41,7 %), тромбоцитопенія (27,3 %) та анемія (14,0 %). Найпоширенішою серйозною побічною реакцією, про яку повідомлялося, була пневмонія (11,5 %). Інші серйозні побічні реакції, включали гарячку (4,0 %), інфекцію нижніх дихальних шляхів (2,9 %), легеневу емболію (2,9 %), грип (2,9 %) та гостре ураження нирок (2,9 %).

- *Помалідомід у комбінації з дексаметазоном*

Найчастіше у клінічних дослідженнях повідомляли про побічні реакції з боку системи крові та лімфатичної системи, включаючи анемію (45,7 %), нейтропенію (45,3 %) та тромбоцитопенію (27 %); спостерігалися загальні розлади та місцеві ускладнення у місці введення препарату, а саме: втома (28,3 %), гарячка (21 %) та периферичний набряк (13 %); при інфекціях та інвазіях виникала пневмонія (10,7 %). Про периферичну нейропатію повідомлялося у 12,3 % пацієнтів, про випадки венозної або тромботичної емболії – у 3,3 % пацієнтів. Найчастіше повідомлялося про побічні реакції 3-го або 4-го



ступеня з боку системи крові та лімфатичної системи, включаючи нейтропенію (41,7 %), анемію (27 %) та тромбоцитопенію (20,7 %); при інфекціях та інвазіях, включаючи пневмонію (9 %); спостерігалися загальні розлади та місцеві ускладнення у місці введення препарату, а саме: втома (4,7 %), гарячка (3 %) та периферичний набряк (1,3 %). Найпоширенішою серйозною побічною реакцією, про яку повідомлялося, була пневмонія (9,3 %). Інші серйозні побічні реакції, включали фебрильну нейтропенію (4,0 %), нейтропенію (2,0 %), тромбоцитопенію (1,7 %) та реакції венозної або тромботичної емболії (1,7 %).

Побічні реакції зазвичай виникають протягом перших 2-х циклів лікування помалідомідом.

Список побічних реакцій у вигляді таблиці

• Помалідомід у поєднанні з бортезомібом та дексаметазоном

У рандомізованому дослідженні CC-4047-MM-007, 278 пацієнтів отримували помалідомід, бортезоміб та дексаметазон (Rom+Btz+Dex arm) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Побічні реакції, які спостерігаються у пацієнтів, які отримували помалідомід у поєднанні з бортезомібом та дексаметазоном, наведені в таблиці 7 за системою органних класів (СОК), частотою всіх побічних реакцій та для побічних реакцій 3-го та 4-го ступеня.

Частоту побічних реакцій для комплексної терапії Rom + Btz + Dex (будь-якого класу) визначають відповідно до поточних значень: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ і $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ і $<1/100$).

Таблиця 7

Про всі побічні реакції (ПР) повідомлялося в клінічному дослідженні MM-007 для пацієнтів, які отримували помалідомід у поєднанні з бортезомібом та дексаметазоном

Системний органний клас /переважний термін	Всі побічні реакції/частота	3-4-й ступінь побічних реакцій/частота
Інфекції та інвазії	Дуже часто Пневмонія, бронхіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів Часто Сепсис, септичний шок, псевдомембранозний коліт, інфекції дихальних шляхів, інфекції нижніх дихальних шляхів, легенева інфекція, грип, капілярний бронхіт, інфекції сечовивідних шляхів	Дуже часто Пневмонія Часто Сепсис, септичний шок, псевдомембранозний коліт, бронхіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції нижніх дихальних шляхів, легенева інфекція, грип, капілярний бронхіт, інфекції сечовивідних шляхів
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи)	Часто Базальноклітинна карцинома	
З боку системи крові та лімфатичної системи	Дуже часто Нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія	Дуже часто Нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія



	<u>Часто</u> Фебрильна нейтропенія, лімфопенія	<u>Часто</u> Фебрильна нейтропенія, лейко- пенія, лімфопенія
Порушення обміну речовин, харчування та метаболізму	<u>Дуже часто</u> Гіпокаліємія, гіперглікемія <u>Часто</u> Гіпомагніємія, гіпокальціємія, гіпофосфатемія, гіперкаліємія, гіперкальціємія	<u>Часто</u> Гіпокаліємія, гіперглікемія Гіпомагніємія, гіпокальціємія, гіпофосфатемія, гіперкаліємія, гіперкальціємія
Психічні розлади	<u>Дуже часто</u> Безсоння <u>Часто</u> Депресія	<u>Часто</u> Депресія, безсоння
З боку нервової системи	<u>Дуже часто</u> Периферична сенсорна нейропатія, запаморочення, тремор <u>Часто</u> Синкопе, периферична сенсомоторна нейропатія, паре- стезія, дисгевзія	<u>Часто</u> Синкопе, периферична сенсорна нейропатія, периферична сенсомоторна нейропатія <u>Нечасто</u> Запаморочення, тремор
З боку органів зору	<u>Часто</u> Катаракта	<u>Часто</u> Катаракта
З боку серця	<u>Часто</u> Миготлива аритмія	<u>Часто</u> Миготлива аритмія
З боку судин	<u>Часто</u> Тромбоз глибоких вен, гіпотензія, гіпертензія	<u>Часто</u> Гіпотензія, гіпертензія <u>Нечасто</u> Тромбоз глибоких вен
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	<u>Дуже часто</u> Задишка, кашель <u>Часто</u> Легенева емболія	<u>Часто</u> Легенева емболія, задишка
З боку шлунково- кишкового тракту	<u>Дуже часто</u> Діарея, блювання, нудота, запор <u>Часто</u> Біль у животі, біль у верхній частині живота, стоматит, сухість у роті, здуття живота	<u>Часто</u> Діарея, блювання, біль у животі, запор <u>Нечасто</u> Біль у верхній частині живота, стоматит, нудота, здуття живота
З боку шкіри та підшкірної клітковини	<u>Часто</u> Висипання	<u>Часто</u> Висипання
З боку опорно- рухової системи та сполучної тканини	<u>Дуже часто</u> М'язова слабкість, біль у спині <u>Часто</u> Біль у кістках, м'язові спазми	<u>Часто</u> М'язова слабкість, біль у спині <u>Нечасто</u> Біль у кістках
З боку нирок та сечовидільної системи	<u>Часто</u> Гостра ниркова недостатність, хронічна ниркова недостатність,	<u>Часто</u> Гостра ниркова недостатність, хронічна ниркова недостатність, затримка сечовипускання



	затримка сечовипускання	
Загальні порушення та порушення у місці введення	<u>Дуже часто</u> Втома, гарячка, периферичний набряк <u>Часто</u> Біль у грудях некардіального походження, набряк	<u>Часто</u> Втома, гарячка, біль у грудях некардіального походження, периферичний набряк, набряк
Лабораторні та інструментальні дані	<u>Часто</u> Підвищення рівня АЛТ, зниження маси тіла	<u>Часто</u> Зниження маси тіла <u>Нечасто</u> Підвищення рівня АЛТ
Травми, отруєння та процедурні ускладнення	<u>Часто</u> Падіння	<u>Нечасто</u> Падіння

• Помалідомід у поєднанні з дексаметазоном

У рандомізованому дослідженні СС-4047-ММ-003 302 пацієнти із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою отримали терапію помалідомідом 4 мг, який вводили один раз на день протягом 21 дня кожного 28-денного циклу у поєднанні з низькою дозою дексаметазону щотижня.

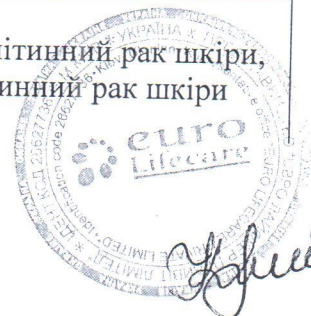
Побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували помалідомід у комбінації з дексаметазоном, наведені нижче в таблиці 8 за (СОК), частотою всіх побічних реакцій та для побічних реакцій 3-го або 4-го ступеня.

Частота побічних реакцій така ж, як і в групі пацієнтів, які застосовували помалідомід і дексаметазон в дослідженні СС-4047-ММ-003 (n = 302). У середині кожного СОК і в угрупованнях за частотою несприятливі реакції наведені в порядку зменшення серйозності. Частоту визначають відповідно до поточних значень: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); частота невідома (не може бути визначена на основі наявних даних).

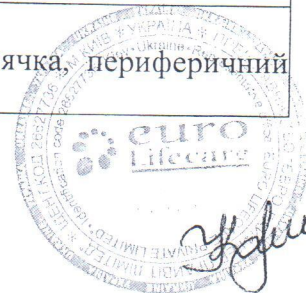
Таблиця 8

Часті побічні реакції, зазначені в клінічному дослідженні ММ-003 у пацієнтів, які отримували помалідомід у поєднанні з дексаметазоном

Системний органний клас/бажаний термін	Усі часті побічні реакції/частота	3-4-й ступінь частих побічних реакцій/частота
Інфекції та інвазії	<u>Дуже часто</u> Пневмонія (бактеріальної, вірусної та грибової інфекції, включаючи умовно-патогенні інфекції) <u>Часто</u> Нейтропенічний сепсис, бронхопневмонія, бронхіт, інфекції дихальних шляхів, інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт, оперізувальний герпес	<u>Часто</u> Нейтропенічний сепсис, пневмонія (бактеріальної, вірусної та грибової інфекції, включаючи умовно-патогенні інфекції), бронхопневмонія, інфекції дихальних шляхів, інфекції верхніх дихальних шляхів <u>Нечасто</u> Бронхіт, оперізувальний герпес
Доброякісні, злоякісні та не уточнені новоутворення (у тому числі кісти та поліпи)	<u>Нечасто</u> Базальноклітинний рак шкіри, плоскоклітинний рак шкіри	<u>Нечасто</u> Базальноклітинний рак шкіри, плоскоклітинний рак шкіри



З боку системи крові та лімфатичної системи	<u>Дуже часто</u> Нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія <u>Часто</u> Фебрильна нейтропенія	<u>Дуже часто</u> Нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія <u>Часто</u> Фебрильна нейтропенія, лейкопенія
Порушення обміну речовин та метаболізму	<u>Дуже часто</u> Зниження апетиту <u>Часто</u> Гіперкаліємія, гіпонатріємія	<u>Часто</u> Гіперкаліємія, гіпонатріємія <u>Нечасто</u> Зниження апетиту
Психічні розлади	<u>Часто</u> Сплутаність свідомості	<u>Часто</u> Сплутаність свідомості
З боку нервової системи	<u>Часто</u> Знижений рівень свідомості, периферична сенсорна нейропатія, запаморочення, тремор	<u>Часто</u> Знижений рівень свідомості <u>Нечасто</u> Периферична сенсорна нейропатія, запаморочення, тремор
З боку органів слуху та лабіринту	<u>Часто</u> Запаморочення	<u>Часто</u> Запаморочення
З боку судин	<u>Часто</u> Тромбоз глибоких вен	<u>Нечасто</u> Тромбоз глибоких вен
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	<u>Дуже часто</u> Задишка, кашель <u>Часто</u> Легенева емболія	<u>Часто</u> Задишка <u>Нечасто</u> Легенева емболія, кашель
З боку шлунково-кишкового тракту	<u>Дуже часто</u> Діарея, нудота, запор <u>Часто</u> Блювання, шлунково-кишкові кровотечі	<u>Часто</u> Діарея, блювання, запор <u>Нечасто</u> Нудота, шлунково-кишкові кровотечі
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	<u>Нечасто</u> Гіпербілірубінемія	<u>Нечасто</u> Гіпербілірубінемія
З боку шкіри та підшкірної клітковини	<u>Часто</u> Висипання, свербіж	<u>Часто</u> Висипання
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	<u>Дуже часто</u> Біль у кістках, м'язові спазми	<u>Часто</u> Біль у кістках <u>Нечасто</u> М'язові спазми
З боку нирок та сечовидільної системи	<u>Часто</u> Ниркова недостатність, затримка сечовиділення	<u>Часто</u> Ниркова недостатність <u>Нечасто</u> Затримка сечовипускання
З боку органів репродуктивної системи та молочних залоз	<u>Часто</u> Тазовий біль	<u>Часто</u> Тазовий біль
Загальні порушення та порушення у місці введення	<u>Дуже часто</u> Втома, гарячка, периферичний набряк	<u>Часто</u> Втома, гарячка, периферичний набряк



Лабораторні та інструментальні дані	Часто	Часто
	Зменшення кількості нейтрофілів, зменшення кількості тромбоцитів, рівня АЛТ	Зменшення кількості нейтрофілів, зменшення кількості лейкоцитів, зменшення кількості тромбоцитів, підвищення рівня АЛТ

На додаток до перерахованих вище побічних реакцій, виявлених у рамках головних клінічних випробувань, наступна таблиця 9 виведена з даних, виявлених у післяреєстраційному періоді.

Таблиця 9

Повідомлення про регулярні побічні реакції, які виникли у післяреєстраційному періоді під час терапії помалідомідом

Системний органний клас/переважний термін	Всі побічні реакції/частота	3-4-й ступінь побічних реакцій/частота
Інфекції та інвазії	Частота невідома Реактивація гепатиту В	Частота невідома Реактивація гепатиту В
З боку системи крові та лімфатичної системи	Часто Панцитопенія	Часто Панцитопенія
З боку імунної системи	Часто Ангіоневротичний набряк, кропив'янка Частота невідома Анафілактична реакція	Нечасто Ангіоневротичний набряк, кропив'янка Частота невідома Анафілактична реакція
З боку ендокринної системи	Нечасто гіпотиреоз	
Порушення обміну речовин та метаболізму	Часто Гіперурикемія Нечасто Синдром лізису пухлин	Часто Гіперурикемія Нечасто Синдром лізису пухлин
З боку нервової системи	Часто Внутрішньочерепні крововиливи Нечасто Інсульт	Нечасто Інсульт, внутрішньочерепні крововиливи
З боку серця	Часто Серцева недостатність, миготлива аритмія, інфаркт міокарда	Часто Серцева недостатність, миготлива аритмія Нечасто Інфаркт міокарда
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Часто Кровотеча з носа, ІЗЛ	Нечасто Кровотеча з носа, ІЗЛ
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Нечасто Гепатит	
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Частота невідома	Частота невідома



	Лікарська реакція з еозинофілією та системними симптомами, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона	Лікарська реакція з еозинофілією та системними симптомами, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона
Лабораторні та інструментальні дані	Часто Підвищення рівня сечової кислоти у крові	Нечасто Підвищення рівня сечової кислоти у крові

Опис обраних побічних реакцій

Тератогенність

Помалідомід структурно пов'язаний із талідомідом. Талідомід – відомий лікарський засіб з тератогенним впливом на людину, який спричинює тяжкі вроджені вади. Було встановлено, що помалідомід є тератогенним при введенні в період основного органогенезу як для щурів, так і для кроликів. Якщо помалідомід застосовувати під час вагітності, очікується тератогенний вплив лікарського засобу на людину.

Нейтропенія та тромбоцитопенія

У пацієнтів, які отримували комбіновану терапію помалідомідом у клінічних дослідженнях, нейтропенія спостерігалася у 46,8 % пацієнтів (з них 41,7 % 3-го або 4-го ступеня). Нейтропенія не призводила до переривання терапії помалідомідом у жодного пацієнта та найчастіше була несерйозною.

Повідомлялося про випадки фебрильної нейтропенії у 3,2-6,7 % пацієнтів, з них у 1,8-4,0 % пацієнтів вважалася серйозною.

У пацієнтів, які отримували комбіновану терапію помалідомідом під час клінічних досліджень, тромбоцитопенія виникла у 27,0-36,7 % пацієнтів. Тромбоцитопенія 3-го або 4-го ступеня виникла у 20,7-27,3 % пацієнтів, що призвело до переривання терапії помалідомідом у 0,7 % пацієнтів та вважалася серйозною у 0,4-1,7 %.

Нейтропенія та тромбоцитопенія виникали частіше протягом перших двох циклів лікування помалідомідом (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Інфекція

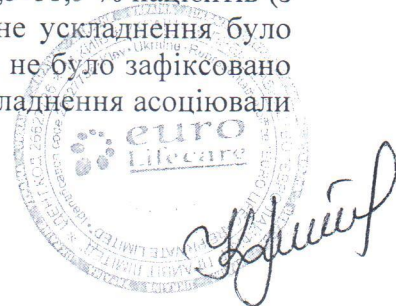
Інфекція була найпоширенішим негематологічним токсичним проявом.

У пацієнтів, які отримували комбіновану терапію помалідомідом під час клінічних досліджень, зараження інфекцією виникало у 55,0-80,2 % пацієнтів (з них 24,0-30,9 % – 3-го або 4-го ступеня). Інфекції верхніх дихальних шляхів і пневмонія були найчастішими проявами інфекцій. Смертельні інфекції (5-й ступінь) траплялися у 2,7-4,0 % пацієнтів. Інфекції призвели до припинення терапії помалідомідом у 2,0-2,9 % пацієнтів.

Тромбоемболічне ускладнення

Профілактика ацетилсаліциловою кислотою (та іншими антикоагулянтами для пацієнтів з високим ризиком) була обов'язковою для всіх пацієнтів у клінічних дослідженнях. Рекомендується антикоагуляційна терапія (якщо вона не протипоказана).

У пацієнтів, які отримували комбіновану терапію помалідомідом під час клінічних досліджень, венозні тромбоемболічні ускладнення траплялися у 3,3-11,5 % пацієнтів (з них 1,3-5,4 % – 3-го або 4-го ступеня). Венозне тромбоемболічне ускладнення було зареєстровано як серйозну побічну реакцію у 1,7-4,3 % пацієнтів, не було зафіксовано летальних реакцій, виникнення венозного тромбоемболічного ускладнення асоціювали з припиненням терапії помалідомідом до 1,8 % пацієнтів.



Периферична нейропатія

• Помалідомід у поєднанні з бортезомібом та дексаметазоном

Пацієнти з тривалою периферичною нейропатією ≥ 2 ступеня із болем за 14 днів до рандомізації були виключені з клінічних досліджень. Периферична нейропатія спостерігалася у 55,4 % пацієнтів (з них 10,8 % 3-го ступеня; 0,7 % 4-го ступеня). Скориговані за тривалістю впливу показники були порівнянними для різних груп лікування. Приблизно 30 % пацієнтів, які зазнали периферичної нейропатії, мали в анамнезі нейропатію на початку дослідження. Периферична нейропатія призвела до відміни бортезомібу приблизно у 12,9 % пацієнтів, помалідоміду у 1,8 % та дексаметазону у 2,2 - 8,9 % пацієнтів відповідно. Звернутися також до відповідної інструкції для медичного застосування бортезомібу.

• Помалідомід у поєднанні з дексаметазоном

Пацієнти з тривалою периферичною нейропатією ≥ 2 -го ступеня були виключені з клінічних досліджень. Периферична нейропатія спостерігалася у 12,3 % пацієнтів (з них 1,0 % 3-го або 4-го ступеня). Ніяких серйозних реакцій периферичної нейропатії не було зареєстровано, перервати терапію через периферичну нейропатію довелося у 0,3 % пацієнтів.

Крововиливи

Повідомлялося про геморагічні розлади після застосування помалідоміду, особливо у пацієнтів з такими факторами ризику, як застосування супутніх лікарських засобів, що підвищують ризик виникнення кровотеч. Геморагічні ускладнення включали кровотечі з носа, внутрішньочерепні крововиливи та шлунково-кишкові кровотечі.

Алергічні реакції та тяжкі шкірні реакції

Повідомлялося про ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та тяжкі шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та лікарські реакції з еозинофілією та системними симптомами після застосування помалідоміду. Пацієнти зі сильними висипаннями в анамнезі, пов'язані із застосуванням леналідоміду або талідоміду, не повинні отримувати терапію помалідомідом.

4.9 Передозування.

Вивчалася застосування помалідоміду у дозі до 50 мг у вигляді разової дози у здорових добровольців та дозі 10 мг декілька разів на день у пацієнтів із множинною мієломою без виявлення серйозних побічних реакцій, пов'язаних із передозуванням. У процесі досліджень встановлено, що помалідомід видаляється шляхом гемодіалізу.

У разі передозування рекомендується підтримувальна терапія.

5. Фармакологічні властивості

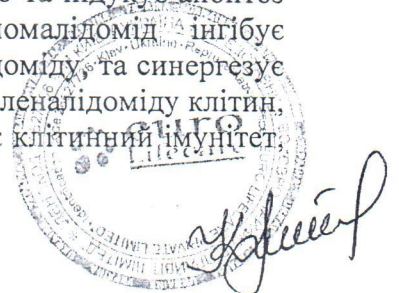
5.1 Фармакодинамічні властивості.

Фармакотерапевтична група. Імунодепресанти. Інші імунодепресанти.

Код АТХ L04A X06.

Механізм дії

Помалідомід чинить пряму протимієломно-протипухлинну й імуномодуючу дію та пригнічує живлення стромальних клітин, які допомагають зростанню клітинам множинної мієломи. Зокрема помалідомід пригнічує проліферацію та індукуює апоптоз пухлинних клітин гематопоетичних клітин. Крім того, помалідомід інгібує проліферацію клітин множинної мієломи, резистентних до леналідоміду, та синергезує з дексаметазоном як у чутливих до леналідоміду, так і в стійких до леналідоміду клітин, щоб індукувати апоптоз пухлинних клітин. Помалідомід підсилює клітинний імунітет.



151

опосередкований Т-клітинами та природними кілерами (ПК) та інгібує вироблення протизапальних цитокінів (наприклад, TNF-а та IL-6) моноцитами. Помалідомід також інгібує ангиогенез, блокуючи міграцію та адгезію клітин ендотелію.

Помалідомід зв'язується безпосередньо з білком цереблону (CRBN), який є частиною комплексу E3-лігази, який включає в себе білок, що зв'язує пошкодження дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) (DDB1), Куллін 4 (CUL4) та регулятор Куллін-1 (Roc1) і може пригнічувати аутоубіквітування CRBN у комплексі. Лігази E3 убіквітину відповідають за поліубіквітування різних субстратних білків і можуть частково пояснити плейотропні клітинні ефекти, що спостерігаються при лікуванні помалідомідом.

При наявності помалідоміду *in vitro* субстратні білки Aiolos та Ikaros впливають на убіквітування та подальшу деградацію, що призводить до прямого цитотоксичного та імуномодуючого ефекту. *In vivo* терапія помалідомідом призвела до зниження рівня Aiolos у пацієнтів з рецидивуючою множинною мієломою, резистентною до леналідоміду.

Клінічна ефективність і безпека

- Помалідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном

Ефективність та безпеку помалідоміду в комбінації з бортезомібом і низькими дозами дексаметазону (Pom+Btz+LD-Dex) порівнювали з бортезомібом і низькими дозами дексаметазону (Btz+LD-Dex) у багатоцентровому, рандомізованому етапі III. відкрите дослідження (CC-4047-MM-007) за участю дорослих пацієнтів із множинною мієломою, які отримували принаймні одну попередню схему лікування, включаючи леналідомід, і у яких було продемонстровано прогресування захворювання під час або після останньої терапії. Загалом 559 пацієнтів було включено та рандомізовано до дослідження: 281 у групі Pom+Btz+LD-Dex та 278 у групі Btz+LD-Dex. 54% пацієнтів були чоловіками із середнім віком для загальної популяції 68 років (мін, максимум: 27, 89 років). Приблизно 70% пацієнтів були рефрактерними до леналідоміду (71,2% у Pom+Btz+LD-Dex, 68,7% у Btz+LD-Dex). Приблизно 40% пацієнтів мали 1-й рецидив і приблизно 73% пацієнтів отримували бортезоміб як попереднє лікування.

Пацієнтам групи Pom+Btz+LD-Dex вводили 4 мг помалідоміду перорально з 1 по 14 дні кожного 21-денного циклу. Бортезоміб (1,3 мг/м²/дозу) призначали пацієнтам в обох групах дослідження на 1, 4, 8 та 11 дні 21-денного циклу для циклів з 1 по 8; і в дні 1 і 8 21-денного циклу для циклів 9 і далі. Низькі дози дексаметазону (20 мг/добу [$\leq$ 75 років] або 10 мг/добу [$>$ 75 років]) застосовували пацієнтам в обох групах дослідження на 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 дні і 12 21-денного циклу для циклів з 1 по 8; і в дні 1, 2, 8 і 9 кожного наступного 21-денного циклу, починаючи з 9 циклів і далі. Дози були знижені, а лікування тимчасово перервано або припинено, якщо це необхідно для контролю токсичності (див. розділ 4.2).

Основною кінцевою точкою ефективності було виживання без прогресування (PFS), оцінене Комітетом незалежної відповіді (IRAC) відповідно до критеріїв IMWG з використанням наміру лікувати населення (ITT). Після медіанного спостереження протягом 15,9 місяців медіана часу ВБП становила 11,20 місяців (95% ДІ: 9,66, 13,73) у групі Pom+Btz+LD-Dex. У групі Btz+LD-Dex медіана часу ВБП становила 7,1 місяця (95% ДІ: 5,88, 8,48).



Зведені дані про загальну ефективність представлені в таблиці 10 із використанням граничної дати 26 жовтня 2017 року. Крива Каплана-Мейєра для PFS для популяції ITT представлена на рисунку 1.

Таблиця 10. Резюме даних про загальну ефективність

	Pom+Btz+LD-Dex (N = 281)	Btz+LD-Dex (N = 278)
PFS (months)		
Median ^a time (95% CI) ^b	11.20 (9.66, 13.73)	7.10 (5.88, 8.48)
HR ^c (95% CI), p-value ^d	0.61 (0.49, 0.77), <0.0001	
ORR, n (%)	82.2 %	50.0%
sCR	9 (3.2)	2 (0.7)
CR	35 (12.5)	9 (3.2)
VGPR	104 (37.0)	40 (14.4)
PR	83 (29.5)	88 (31.7)
OR (95% CI) ^e , p-value ^f	5.02 (3.35, 7.52), <0.001	
DoR (months)		
Median ^a time (95% CI) ^b	13.7 (10.94, 18.10)	10.94 (8.11, 14.78)
HR ^c (95% CI)	0.76 (0.56, 1.02)	

Btz = бортезоміб; CI = довірчий інтервал; CR = повна відповідь; DoR = тривалість відповіді; HR = Коефіцієнт небезпеки; LD-Dex = низькі дози дексаметазону; АБО = відношення шансів; ORR = загальна частота відповідей; PFS = виживання без прогресування; POM = помалідомід; PR = часткова відповідь; sCR = Суворі повна відповідь VGPR = Дуже хороша часткова відповідь.

^a Медіана заснована на оцінці Каплана-Масера.

^b 95% ДІ щодо медіани.

^c На основі моделі пропорційних ризиків Кокса.

^d Значення p базується на стратифікованому логарифмічній критії.

^e Співвідношення шансів для Pom+Btz+LD-Dex:Btz+LD-Dex.

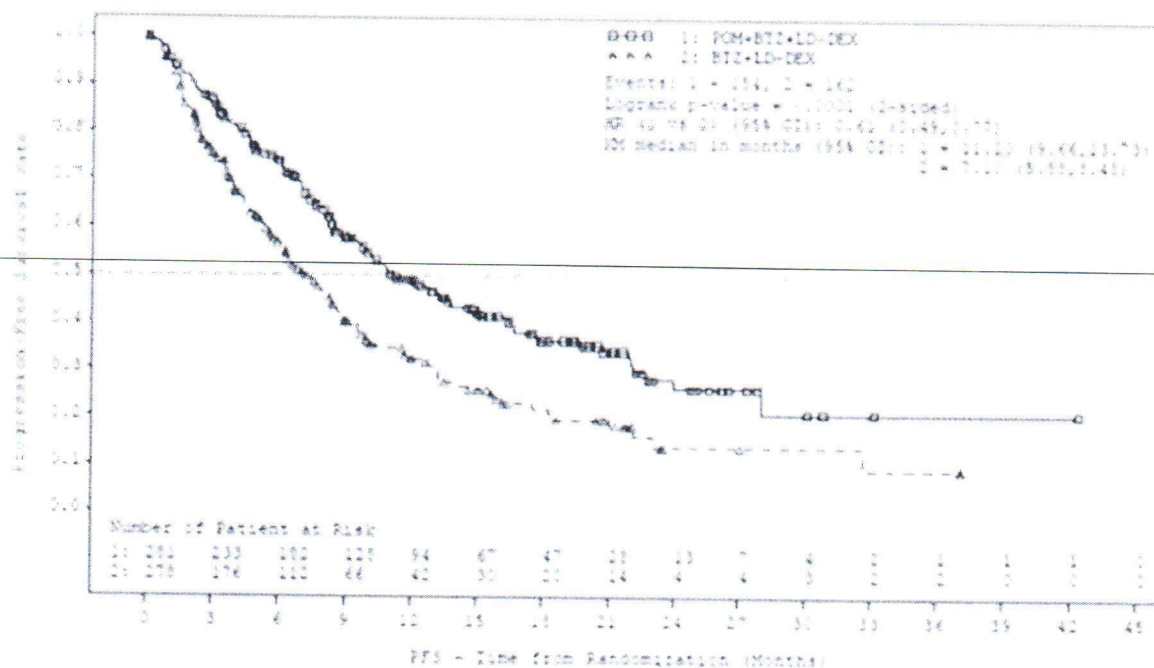
^f Значення p базується на тесті СМН, стратифікованому за віком (<=75 проти >75), попереднім числом схем протимієломної хвороби (1 проти >1) і бета-2 мікроглобуліну під час скринінгу (< 3,5 мг/л проти ≥ 3,5 мг/л — ≤ 5,5 мг/л проти > 5,5 мг/л).

Середня тривалість лікування становила 8,8 місяця (12 циклів лікування) у групі Pom+Btz+LD-Dex і 4,9 місяця (7 циклів лікування) у групі Btz+LD-Dex.

Перевага PFS була більш вираженою у пацієнтів, які отримували лише одну попередню лінію терапії. У пацієнтів, які отримували 1 попередню лінію протимієломної хвороби, медіана часу PFS становила 20,73 місяця (95% ДІ: 15,11, 27,99) у групі Pom + Btz + LD-Dex і 11,63 місяця (95% ДІ: 7,52, 15,74) у групі Btz + Рука LD-Dex. При лікуванні Pom + Btz + LD-Dex спостерігалось зниження ризику на 46% (ЧСС = 0,54, 95% ДІ: 0,36, 0,82).

Рисунок 1. Виживання без прогресування на основі огляду відповідей IRAC за критеріями IMWG (тест стратифікованого рейтингу журналу) (популяція ITT).





Дата завершення: 26 жовтня 2017 року

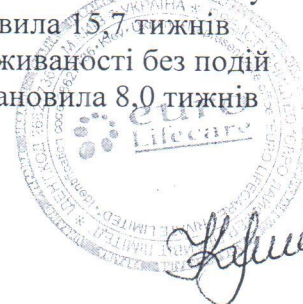
Згідно з проміжним аналізом загального виживання (OS), з використанням межі від 15 вересня 2018 року (середній період спостереження 26,2 місяця), середній час ОС за оцінками Каплана-Маєра становив 40,5 місяця для Pom + Btz + LD. - Рука Dex і 30,5 місяців для руки Btz + LD-Dex; ЧСС = 0,91, 95% ДІ: 0,70, 1,18, із загальною частотою подій 43,3%.

• Помалідомід у комбінації з дексаметазоном

Ефективність та безпеку помалідоміду в комбінації з дексаметазоном оцінювали в багатоцентровому рандомізованому відкритому дослідженні фази III (CC-4047-MM-003), де помалідомід плюс низькі дози дексаметазону (Pom+LD-Dex) порівнювали з високими дозами лише дексаметазону (HD-Dex) у дорослих пацієнтів з рецидивом та рефрактерною множинною мієломою, які раніше отримували принаймні дві схеми лікування, включаючи леналідомід і бортезоміб, і продемонстрували прогресування захворювання на останньому терапії. Всього до дослідження було включено 455 пацієнтів: 302 у групі Pom+LD-Dex та 153 у групі HD-Dex. Більшість пацієнтів становили чоловіки (59%) та білі (79%); середній вік для загальної популяції становив 64 роки (мін., макс.: 35, 87 років).

Пацієнтам групи Pom+LD-Dex вводили 4 мг помалідоміду перорально з 1 по 21 день кожного 28-денного циклу. LD-Dex (40 мг) вводили один раз на добу на 1, 8, 15 і 22 дні 28-денного циклу. У групі HD-Dex дексаметазон (40 мг) вводили один раз на добу з 1 по 4, 9–12 та 17–20 день 28-денного циклу. Пацієнти старше 75 років розпочали лікування з 20 мг дексаметазону. Лікування продовжували до тих пір, поки у пацієнтів не почалося прогресування захворювання.

Основною кінцевою точкою ефективності було виживання без прогресування за даними Міжнародної робочої групи з мієломи (критерії IMWG). Для популяції, яка має намір лікувати (ITT), медіана часу PFS за результатами огляду незалежного комітету з розгляду судових рішень (IRAC) на основі критеріїв IMWG становила 15,7 тижнів (95% ДІ: 13,0, 20,1) у групі Pom + LD-Dex; оцінка 26-тижневої виживаності без подій становила 35,99% (±3,46%). У групі HD-Dex медіана часу ВБП становила 8,0 тижнів



(95% ДІ: 7,0, 9,0); оцінка 26-тижневої виживаності без подій становила 12,15% ($\pm 3,63\%$).

PFS оцінювали за кількома відповідними підгрупами: стать, раса, стан ефективності ECOG, фактори стратифікації (вік, популяція захворювання, попередня протимієломна терапія [2, > 2]), вибрані параметри прогностичного значення (базовий рівень бета-2 мікроглобуліну, вихідні рівні альбуміну, вихідні порушення функції нирок та цитогенетичний ризик), а також вплив і рефрактерність до попередніх протимієломних методів лікування. Незалежно від підгрупи, яка була оцінена, PFS загалом відповідала тому, що спостерігалось в популяції ITT для обох груп лікування.

PFS підсумовано в таблиці 11 для популяції ITT. Крива Каплана-Мейєра для PFS для популяції ITT представлена на малюнку 2.

Таблиця 11. Час виживання без прогресування за оглядом IRAC на основі критеріїв IMWG (тест стратифікованого рейтингу журналу) (популяція ITT)

	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
Progression free survival (PFS), N	302 (100.0)	153 (100.0)
Censored, n (%)	138 (45.7)	50 (32.7)
Progressed/Died, n (%)	164 (54.3)	103 (67.3)
Progression Free Survival Time (weeks)		
Median ^a	15.7	8.0
Two sided 95% CI ^b	[13.0, 20.1]	[7.0, 9.0]
Hazard Ratio (Pom+LD-Dex:HD-Dex) 2-Sided 95% CI ^c	0.45 [0.35,0.59]	
Log-Rank Test Two sided P-Value ^d	<0.001	
Примітка: CI=довірчий інтервал; IRAC=Незалежна комісія з розгляду судових рішень; NE = не піддається оцінці.		
a Медіана базується на оцінці Каплана-Маєра.		
b 95% довірчий інтервал щодо медіанного часу виживання без прогресування.		
c На основі моделі пропорційних ризиків Кокса, що порівнює функції небезпеки, пов'язані з групами лікування, стратифіковані за віком (≤75 проти >75), популяція захворювань (резистентна як до леналідоміду, так і до бортезомібу проти нерезистентної до обох активних речовин), і попередня кількість антимієломної терапії (=2 проти >2).		
d Значення p базується на стратифікованому логарифмічній криті з тими ж коефіцієнтами стратифікації, що й у наведеній вище моделі Кокса.		
Дата завершення: 7 вересня 2012 року		

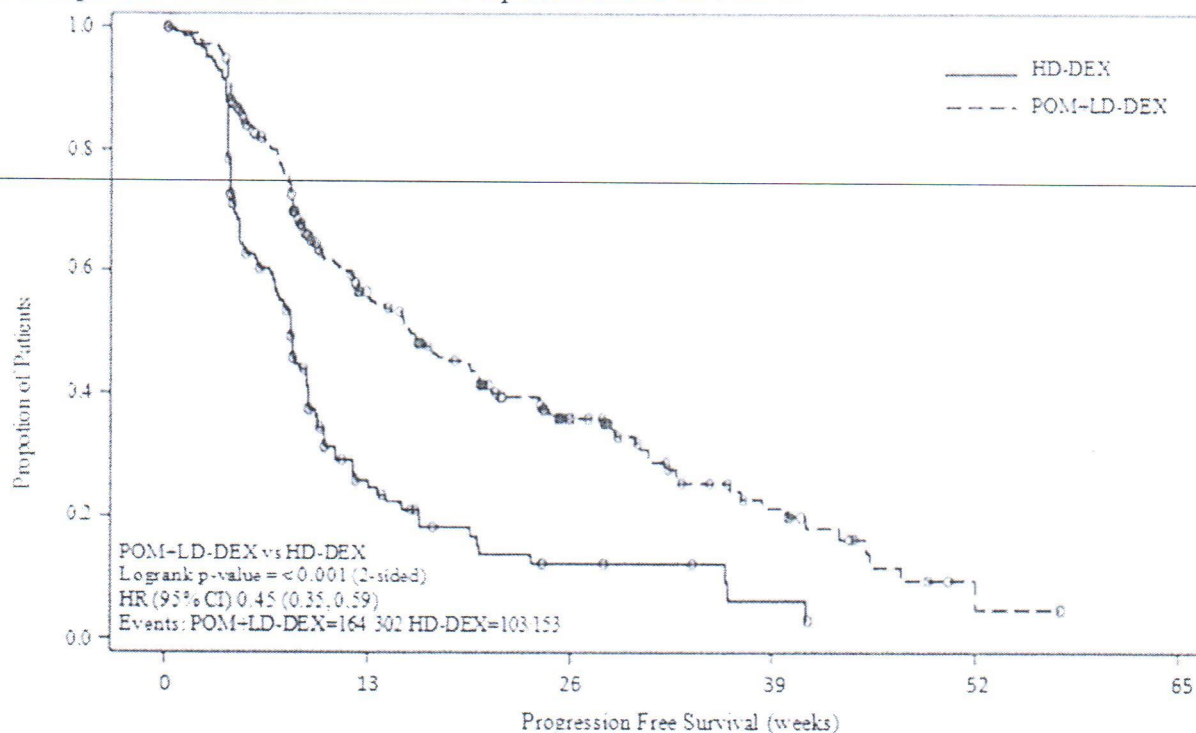
Рис. 2. Виживання без прогресування на основі огляду відповідей IRAC за критеріями IMWG (стратифікований тест рейтингу журналу) (популяція ITT)

Дата завершення: 7 вересня 2012 року

Загальне виживання було ключовою вторинною кінцевою точкою дослідження. Загалом 226 (74,8%) пацієнтів з Pom + LD-Dex і 95 (62,1%) пацієнтів з HD-Dex були живі станом на граничну дату (07 вересня 2012 р.). Середній час ОС за оцінками Каплана-Мейєра не був досягнутий для Pom + LD-Dex, але очікується, що він становитиме щонайменше 48 тижнів, що є нижньою межею 95% ДІ. Середній час ОС для групи HD-Dex становив 34 тижні (95% ДІ: 23,4, 39,9). Річний показник без подій становив 52,6% ($\pm 5,72\%$) для групи Pom + LD-Dex і 28,4% ($\pm 7,51\%$) для групи HD-Dex. Різниця в ОС між двома групами лікування була статистично значущою ($p < 0,001$).



Загальне виживання підсумовано в таблиці 12 для популяції ІТТ. Крива Каплана-Мейєра для ОС для населення ІТТ представлена на Рис. 3.



На основі результатів кінцевих точок як PFS, так і OS, Комітет з моніторингу даних, створений для цього дослідження, рекомендував завершити дослідження та перевести пацієнтів із групи HD-Dex у групу Pom + LD-Dex.

Таблиця 12. Загальне виживання: ІТТ

	Statistics	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
	N	302 (100.0)	153 (100.0)
Censored	n (%)	226 (74.8)	95 (62.1)
Died	n (%)	76 (25.2)	58 (37.9)
Survival Time (weeks)	Median ^a	NE	34.0
	Two sided 95% CI ^b	[48.1, NE]	[23.4, 39.9]
Hazard Ratio (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [Two sided 95% CI ^c]		0.53[0.37, 0.74]	
Log-Rank Test Two sided P-Value ^d		<0.001	

Примітка: CI=довірчий інтервал. NE = не піддається оцінці.

a Медіана базується на оцінці Каплана-Маєра.

b 95% довірчий інтервал щодо середнього загального часу виживання.

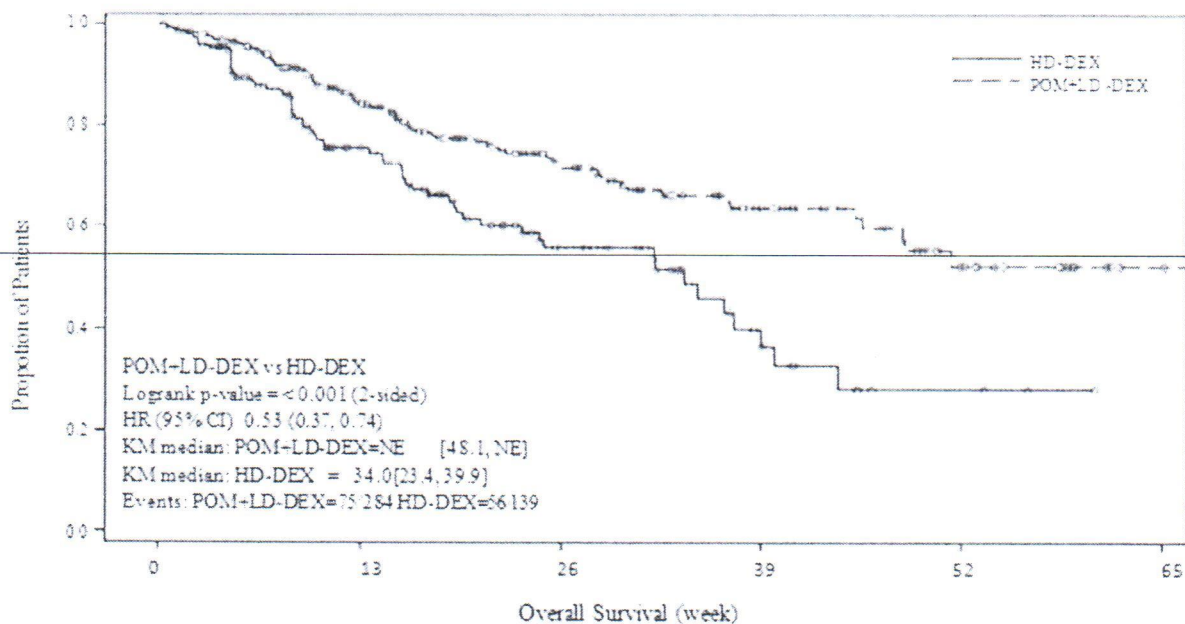
c На основі моделі пропорційних ризиків Кокса, що порівнює функції небезпеки, пов'язані з групами лікування.

d Значення p засноване на нестратифікованому логарифмічній тесті.

Дата завершення: 7 вересня 2012 року

Рисунок 3. Крива загального виживання Каплана-Мейєра (популяція ІТТ)





Педіатрична популяція

У відкритому відкритому дослідженні підвищення дози 1-ї фази, максимальна переносима доза (MTD) та/або рекомендована доза фази 2 (RP2D) помалідоміду у педіатричних пацієнтів становила 2,6 мг/м²/добу при пероральному прийомі. День з 1 по 21 день повторного 28-денного циклу.

Ефективність не була продемонстрована у багатоцентровому відкритому паралельному дослідженні фази 2, проведеному за участю 52 дітей, які отримували лікування помалідомідом, віком від 4 до 18 років із рецидивуючою або прогресуючою високоякісною гліомою, медулобластою, епендимомою або дифузним внутрішнім пантином. гліома (DIPG) з первинним розташуванням в центральній нервовій системі (ЦНС).

У дослідженні 2 фази два пацієнти в групі високоякісної гліоми (N=19) досягли відповіді, визначеної протоколом; один з цих пацієнтів досяг часткової відповіді (PR), а інший пацієнт досяг довгострокового стабільного захворювання (SD), що призвело до об'єктивної відповіді (OR) і довгострокової SD частоти 10,5% (95% ДІ: 1,3, 33,1). Один пацієнт у групі епендимом (N=9) досяг довгострокового SD, що призвело до OR та довгострокової SD 11,1% (95% ДІ: 0,3, 48,2). Ні у жодного з пацієнтів, які підлягали оцінці, ні в групі дифузної внутрішньої гліоми моста (DIPG) (N=9), так і в групі медулобластоми (N=9) не спостерігалось підтвердженого OR або тривалого SD. Жодна з 4 паралельних груп, оцінених у цьому дослідженні 2 фази, не досягла первинної кінцевої точки об'єктивної відповіді або довгострокової стабільної частоти захворювання.

Загальний профіль безпеки помалідоміду у педіатричних пацієнтів узгоджується з відомим профілем безпеки у дорослих. Фармакокінетичні (ФК) параметри оцінювали в ході інтегрованого аналізу ФК у дослідженнях фази 1 і фази 2, і було виявлено, що вони не мають суттєвої різниці з показниками, що спостерігалися у дорослих пацієнтів (див. розділ 5.2).

5.2 Фармакокінетичні властивості.

Адсорбція



12

Помалідомід всмоктується з максимальною концентрацією в плазмі (C_{max}), що досягається від 2 до 3 годин і всмоктується принаймні на 73 % після прийому одноразової пероральної дози. Системна експозиція (AUC) помалідоміду збільшується приблизно лінійно та пропорційно дозі. Після багаторазових доз помалідомід має коефіцієнт накопичення від 27 до 31 % від AUC.

Одночасне застосування з їжею з високим вмістом жирів і калорій сповільнює швидкість всмоктування, знижуючи середню C_{max} у плазмі приблизно на 27%, але має мінімальний вплив на загальну ступінь всмоктування зі зниженням середньої AUC на 8%. Тому помалідомід можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Розповсюдження

Помалідомід має середній очевидний об'єм розподілу (V_d/F) від 62 до 138 л у рівноважному стані. Помалідомід розподіляється в спермі здорових добровольців у концентрації приблизно 67 % від рівня в плазмі через 4 години після введення дози (приблизно T_{max}) після 4 днів прийому 2 мг один раз на добу. Зв'язування енантіомерів помалідоміду з білками у плазмі людини *in vitro* коливається від 12% до 44% і не залежить від концентрації.

Біотрансформація

Помалідомід є основним циркулюючим компонентом (приблизно 70% радіоактивності плазми) *in vivo* у здорових добровольців, які отримували разову дозу [^{14}C]-помалідоміду (2 мг). Метаболітів не було на рівні >10% відносно вихідної або загальної радіоактивності в плазмі.

Переважними метаболічними шляхами виділеної радіоактивності є гідроксилювання з подальшою глюкуронізацією або гідроліз. *In vitro* CYP1A2 і CYP3A4 були ідентифіковані як первинні ферменти, що беруть участь в опосередкованому CYP гідроксилювання помалідоміду, з додатковим незначним внеском CYP2C19 і CYP2D6. Помалідомід також є субстратом Р-глікопротеїну *in vitro*. Одночасне застосування помалідоміду з сильним інгібітором CYP3A4/5 та кетоконазолом Р-гр або сильним індуктором CYP3A4/5 карбамазепіном не мало клінічно значущого впливу на вплив помалідоміду. Одночасне застосування сильного інгібітора CYP1A2 флувоксаміну з помалідомідом у присутності кетоконазолу підвищило середню експозицію помалідоміду на 107 % із довірчим інтервалом 90 % [91–124 %] порівняно з помалідомідом плюс кетоконазол. У другому дослідженні з метою оцінки внеску інгібітора CYP1A2 у зміни метаболізму одночасне застосування флувоксаміну та помалідоміду збільшувало середню експозицію помалідоміду на 125 % з довірчим інтервалом 90 % [98 % до 157 %] порівняно з одним лише помалідомідом. . Якщо сильні інгібітори CYP1A2 (наприклад, ципрофлоксацин, еноксацин і флувоксамін) одночасно застосовуються з помалідомідом, дозу помалідоміду зменшіть до 50%. Застосування помалідоміду у курців разом із тим, що куріння тютюну, як відомо, індукуює ізоформу CYP1A2, не мало клінічно значущого впливу на вплив помалідоміду порівняно з впливом помалідоміду, що спостерігається у некурців.

Згідно з даними *in vitro*, помалідомід не є інгібітором або індуктором ізоферментів цитохрому Р-450 і не пригнічує жодні досліджувані транспортери ліків. Не очікується клінічно значущих лікарських взаємодій при одночасному застосуванні помалідоміду із субстратами цих шляхів.

Елімінація



Handwritten signature

Помалідомід виводиться з середнім періодом напіввиведення з плазми крові приблизно 9,5 години у здорових добровольців і приблизно 7,5 годин у пацієнтів із множинною мієломою. Помалідомід має середній загальний кліренс (CL/F) приблизно 7-10 л/год.

Після одноразового перорального прийому $[^{14}\text{C}]$ -помалідоміду (2 мг) здоровим добровольцям приблизно 73% та 15% радіоактивної дози виводилося із сечею та калом відповідно, при цьому приблизно 2% та 8% дозованого радіовуглецю виводилося у вигляді помалідоміду в сечі та калі.

Помалідомід інтенсивно метаболізується перед виведенням, а отримані метаболіти виводяться переважно із сечею. 3 переважних метаболіти в сечі (утворені в результаті гідролізу або гідроксилювання з подальшою глюкуронізацією) становлять приблизно 23%, 17% і 12% відповідно до дози в сечі.

Метаболіти, залежні від CYP, становлять приблизно 43 % загальної радіоактивності, що виділяється, тоді як незалежні від CYP гідролітичні метаболіти становлять 25 %, а екскреція незміненого помалідоміду становить 10 % (2 % із сечею та 8 % з калом).

Популяційна фармакокінетика (PK)

На основі популяційного аналізу фармакокінетики з використанням моделі з двома відсіками, здорові суб'єкти та пацієнти з ММ мали порівнянний очевидний кліренс (CL/F) та очевидний центральний об'єм розподілу (V_2/F). У периферичних тканинах помалідомід переважно поглинався пухлинами з видимим периферичним кліренсом розподілу (Q/F) та видимим периферичним об'ємом розподілу (V_3/F) у 3,7 та 8 разів вищими, відповідно, ніж у здорових добровольців.

Помалідомід виводиться з середнім періодом напіввиведення з плазми крові приблизно 9,5 години у здорових добровольців і приблизно 7,5 годин у пацієнтів із множинною мієломою. Помалідомід має середній загальний кліренс (CL/F) приблизно 7-10 л/год.

Після одноразового перорального прийому $[^{14}\text{C}]$ -помалідоміду (2 мг) здоровим добровольцям приблизно 73% та 15% радіоактивної дози виводилося із сечею та калом відповідно, при цьому приблизно 2% та 8% дозованого радіовуглецю виводилося у вигляді помалідоміду в сечі та калі.

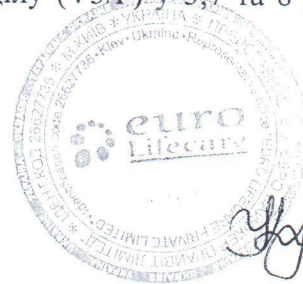
Помалідомід інтенсивно метаболізується перед виведенням, а отримані метаболіти виводяться переважно із сечею. 3 переважних метаболіти в сечі (утворені в результаті гідролізу або гідроксилювання з подальшою глюкуронізацією) становлять приблизно 23%, 17% і 12% відповідно до дози в сечі.

Метаболіти, залежні від CYP, становлять приблизно 43 % загальної радіоактивності, що виділяється, тоді як незалежні від CYP гідролітичні метаболіти становлять 25 %, а екскреція незміненого помалідоміду становить 10 % (2 % із сечею та 8 % з калом).

Популяційна фармакокінетика (PK)

На основі популяційного аналізу фармакокінетики з використанням моделі з двома відсіками, здорові суб'єкти та пацієнти з ММ мали порівнянний очевидний кліренс (CL/F) та очевидний центральний об'єм розподілу (V_2/F). У периферичних тканинах помалідомід переважно поглинався пухлинами з видимим периферичним кліренсом розподілу (Q/F) та видимим периферичним об'ємом розподілу (V_3/F) у 3,7 та 8 разів вищими, відповідно, ніж у здорових добровольців.

Педіатрична популяція



Після одноразового перорального прийому помалідоміду у дітей та молодих людей із рецидивуючою або прогресуючою первинною пухлиною головного мозку медіана T_{max} становила через 2-4 години після введення дози і відповідала середньому геометричному C_{max} (CV%) 74,8 (59,4%), 79,2 (51,7%) і 104 (18,3%) нг/мл при рівнях доз 1,9, 2,6 і 3,4 мг/м² відповідно. AUC_{0-24} і AUC_{0-inf} мали подібні тенденції, із загальною експозицією в діапазоні приблизно від 700 до 800 год•нг/мл при 2 нижчих дозах і приблизно 1200 ч•нг/мл при високій дозі. За оцінками період напіввиведення був у діапазоні приблизно від 5 до 7 годин.

Не було чітких тенденцій, пов'язаних із стратифікацією за віком та вживанням стероїдів у MTD.

Загалом дані свідчать про те, що AUC збільшувалася майже пропорційно збільшенню дози помалідоміду, тоді як збільшення C_{max} , як правило, було меншим, ніж пропорційно.

Фармакокінетика помалідоміду після перорального прийому в дозах від 1,9 мг/м²/добу до 3,4 мг/м²/добу була визначена у 70 пацієнтів віком від 4 до 20 років у інтегрованому аналізі дослідження фази 1 та фази 2 у повторних або прогресуючі дитячі пухлини головного мозку. Профілі концентрація-час помалідоміду були адекватно описані за допомогою однокомпонентної моделі фармакокінетики з абсорбцією та виведенням першого порядку. Помалідомід демонстрував лінійну та незмінну у часі PK з помірною мінливістю. Типові значення CL/F , V_c/F , K_a , лаг часу помалідоміду становили 3,94 л/год, 43,0 л, 1,45 год⁻¹ та 0,454 год відповідно. Кінцевий період напіввиведення помалідоміду становив 7,33 години. За винятком площі поверхні тіла (BSA), жодна з досліджених коваріатів, включаючи вік і стать, не вплинула на ФК помалідоміду. Хоча БСА було визначено як статистично значущий коваріат помалідоміду CL/F та V_c/F , вплив БСА на параметри експозиції не вважався клінічно значущим.

Загалом, немає суттєвої різниці у фармакокінетики помалідоміду між дітьми та дорослими пацієнтами.

Люди похилого віку

На основі популяційного фармакокінетичного аналізу у здорових добровольців та пацієнтів з множинною мієломою не спостерігалось значного впливу віку (19-83 роки) на пероральний кліренс помалідоміду. У клінічних дослідженнях не потребувалося корекції дози пацієнтам літнього віку (> 65 років), які отримували помалідомід (див. розділ 4.2).

Порушення функції нирок

Популяційний фармакокінетичний аналіз показав, що фармакокінетичні параметри помалідоміду не зазнавали значного впливу у пацієнтів з нирковою недостатністю (визначені за кліренсом креатиніну або оціненою швидкістю клубочкової фільтрації [ШКФ]) порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок ($CrCl \geq 60$ мкм). Середня нормована експозиція AUC помалідоміду становила 98,2% з довірчим інтервалом 90% [77,4% до 120,6%] у пацієнтів із помірною нирковою недостатністю (ШКФ ≥ 30 – ≤ 45 мл/хв/1,73 м²) порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Середня нормована експозиція AUC помалідоміду становила 100,2% з довірчим інтервалом 90% [79,7% до 127,0%] у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, які не потребують діалізу ($CrCl < 30$ або $eGFR < 30$ мл/хв/1,73) порівняно з нормальними пацієнтами. функції нирок. Середня нормалізована експозиція помалідоміду підвищилася на 35,8% з 90% ДІ [7,5% до 70,0%] у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, які потребують

160

діалізу (CrCl <30 мл/хв, які потребують діалізу) порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Середні зміни експозиції помалідоміду в кожній із цих груп ниркової недостатності не мають такого масштабу, який потребує коригування дози.

Порушення функції печінки

Фармакокінетичні параметри були незначно змінені у пацієнтів з порушенням функції печінки (визначені за критеріями Чайлда-П'ю) порівняно зі здоровими добровольцями. Середня експозиція помалідоміду зросла на 51% з довірчим інтервалом 90% [9% до 110%] у пацієнтів з легким порушенням функції печінки порівняно зі здоровими добровольцями. Середня експозиція помалідоміду зросла на 58% з довірчим інтервалом 90% [13% до 119%] у пацієнтів із помірною печінковою недостатністю порівняно зі здоровими добровольцями. Середня експозиція помалідоміду зросла на 72% з довірчим інтервалом 90% [24% до 138%] у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю порівняно зі здоровими добровольцями. Середнє збільшення експозиції помалідоміду в кожній із цих груп порушень не є таким масштабом, для якого потрібні коригування розкладу або дози (див. розділ 4.2).

5.3 Доклінічні дані з безпеки.

Токсикологічні дослідження повторних доз

Щури добре переносили хронічне застосування помалідоміду в дозах 50, 250 і 1000 мг/кг/добу протягом 6 місяців. При застосуванні до 1000 мг/кг/добу (відношення експозиції в 175 разів по відношенню до клінічної дози 4 мг) не спостерігалось жодних побічних ефектів.

У мавп помалідомід оцінювався у дослідженнях із повторними дозами тривалістю до 9 місяців. У цих дослідженнях мавпи виявляли більшу чутливість до ефектів помалідоміду, ніж щури. Основна токсичність, що спостерігалася у мавп, була пов'язана з кровотворною/лімфоретикулярною системою. У 9-місячному дослідженні на мавпах із дозами 0,05, 0,1 та 1 мг/кг/добу спостерігали захворюваність та ранню евтаназію 6 тварин при дозі 1 мг/кг/добу та пов'язані з імуносупресивним ефектом (стафілококовий інфекція, зниження рівня лімфоцитів периферичної крові, хронічне запалення товстої кишки, гістологічне виснаження лімфоїдної системи та гіпоцелюлярність кісткового мозку) при високих дозах помалідоміду (15-кратне співвідношення відносно клінічної дози 4 мг). Ці імуносупресивні ефекти призвели до ранньої евтаназії 4 мавп через поганий стан здоров'я (водянистий стілець, відсутність апетиту, зменшене споживання їжі та втрата ваги); Гістопатологічна оцінка цих тварин показала хронічне запалення товстої кишки та атрофію ворсинок тонкої кишки. Стафілококова інфекція спостерігалася у 4 мавп; 3 з цих тварин відповіли на лікування антибіотиками і 1 помер без лікування. Крім того, результати, що узгоджуються з гострим мієлолейкозом, призвели до евтаназії 1 мавпи; клінічні спостереження та клінічна патологія та/або зміни кісткового мозку, які спостерігалися у цієї тварини, відповідали імуносупресії. Мінімальна або легка проліферація жовчних проток з пов'язаним з цим підвищенням ALP і GGT також спостерігалася при дозі 1 мг/кг/добу. Оцінка тварин, що одужали, показала, що всі результати, пов'язані з лікуванням, були оборотними через 8 тижнів після припинення прийому, за винятком проліферації внутрішньопечінкових жовчних проток, що спостерігали у 1 тварини в групі 1 мг/кг/добу. Рівень неспостережуваних побічних ефектів (NOAEL) становив 0,1 мг/кг/добу (відношення експозиції в 0,5 рази відносно клінічної дози 4 мг).

Генотоксичність/канцерогенність

Помалідомід не був мутагенним у аналізах на мутацію бактерій і ссавців і не викликав хромосомних аберацій у лімфоцитах периферичної крові людини або утворення



мікроядер у поліхроматичних еритроцитах у кістковому мозку щурів, яким вводили дози до 2000 мг/кг/добу. Дослідження канцерогенності не проводилися.

Плодючість і ранній ембріональний розвиток

У дослідженні фертильності та раннього ембріонального розвитку на щурах помалідомід призначали самцям і самкам у дозах 25, 250 та 1000 мг/кг/добу. Обстеження матки на 13-й день вагітності показало зменшення середньої кількості життєздатних ембріонів і збільшення постімплантаційної втрати при всіх рівнях дозування. Таким чином, NOAEL для цих спостережуваних ефектів становив < 25 мг/кг/добу (AUC 24 год становила 39960 нг•год/мл (нанограм•год/мілілітри) при цій найнижчій дозі, а коефіцієнт експозиції був у 99 разів порівняно з клінічна доза 4 мг). Коли оброблених у цьому дослідженні самців спарювали з необробленими самками, усі параметри матки були порівнянними з контрольними. На основі цих результатів спостережувані ефекти були віднесені до лікування жінок.

Ембріон-фетальний розвиток

Було виявлено тератогенність помалідоміду як у щурів, так і у кроликів при введенні в період основного органогенезу. У дослідженні токсичності ембріофетального розвитку щурів вади розвитку відсутності сечового міхура, відсутності щитовидної залози, а також злиття та зміщення елементів поперекового та грудного відділів хребців (центральної та/або нервової дуги) спостерігалися при всіх рівнях дозування (25, 250 та 1000 мг/кг/добу). У цьому дослідженні не було виявлено токсичності для матері. Таким чином, NOAEL матері становив 1000 мг/кг/добу, а NOAEL для токсичності для розвитку був < 25 мг/кг/добу (AUC_{24h} становив 34340 нг•год/мл на 17 день вагітності при цій найнижчій дозі, а також коефіцієнт експозиції було в 85 разів порівняно з клінічною дозою 4 мг). У кроликів помалідомід у дозах від 10 до 250 мг/кг викликав вади розвитку ембріона і плода. Підвищені серцеві аномалії спостерігалися при всіх дозах зі значним збільшенням при 250 мг/кг/добу. При дозах 100 і 250 мг/кг/добу спостерігалася незначна збільшення постімплантаційної втрати та незначне зниження маси тіла плода. При дозі 250 мг/кг/добу вади розвитку плода включали аномалії кінцівок (згинання та/або ротація передніх і/або задніх кінцівок, неприкріплений або відсутній палець) та пов'язані вади розвитку скелета (не окостеніння п'ясткової кістки, неправильне розташування фаланги та п'ясткової кістки, відсутній палець, не кістка фаланга і коротка не окостеніла або зігнута гомілка); помірне розширення бічного шлуночка в головному мозку; аномальне розташування правої підключичної артерії; відсутність проміжної частки в легенях; низько встановлена нирка; змінена морфологія печінки; неповністю або не окостенілим тазом; підвищене середнє значення для надлишкових грудних ребер і знижене середнє значення для окостенілих тарзалів. Незначне зниження збільшення маси тіла матері, значне зниження рівня тригліцеридів та значне зниження абсолютної та відносної маси селезінки спостерігалася при дозах 100 та 250 мг/кг/добу. NOAEL матері становив 10 мг/кг/добу, а NOAEL розвитку був < 10 мг/кг/добу (AUC_{24h} становив 418 нг•год/мл на 19 день вагітності при цій найнижчій дозі, яка була подібна до тієї, отриманої від клінічна доза 4 мг/кг/добу).

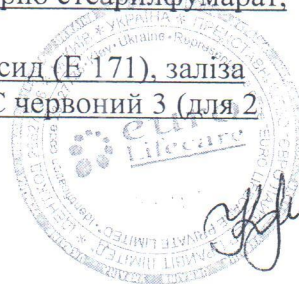
6. Фармацевтична інформація:

6.1 Допоміжні речовини.

Вміст капсули:

маніт, крохмаль прежелатинізований, натрію кроскармелоза, натрію стеарилфумарат,

тверда желатинова капсула (желатин, вода очищена, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172) (для 1 мг, 2 мг, 3 мг), FD&C синій 2, FD&C червоний 3 (для 2 мг)).



6.2 Основні випадки несумісності.

Не застосовується

6.3 Термін придатності.

2 роки

6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні.

Зберігати при температурі не вище 30 °C.

6.5 Тип та вміст упаковки.

По 7 капсул у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

По 21 капсулі у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці.

6.6 Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу

Капсули не можна відкривати або подрібнювати. Якщо порошок з помалідоміду потрапив на шкіру, шкіру слід негайно і ретельно промити водою з милом. Якщо помалідомід потрапив на слизові оболонки, їх слід ретельно промити водою.

Медичні працівники та особи, які доглядають за ними, повинні носити одноразові рукавички під час роботи з блістером або капсулою. Потім рукавички слід обережно зняти, щоб запобігти потраплянню на шкіру, помістити в герметичний поліетиленовий пакет і утилізувати відповідно до місцевих вимог. Після цього руки слід ретельно вимити водою з милом. Вагітним жінкам або підозрюючим, що вони можуть бути вагітними, не слід братися за блістер або капсулу (див. розділ 4.4).

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог. Невикористаний лікарський засіб слід повернути фармацевту після закінчення лікування.

7. Виробник лікарського засобу

Натко Фарма Лімітед.

Фарма Дівіжн

Котхур – 509 228,

Рангаредді Дістрікт

Телангана, Індія

8. Застереження:

Закон про харчові продукти, лікарські засоби, вироби медичного призначення та косметичну продукцію забороняє відпуск цього засобу без рецепту.

9. Звітність про побічні реакції

У разі підозри на побічну реакцію на ліки, повідомте до FDA: www.fda.gov.ph

10. Номер реєстраційного посвідчення.**11. Дата першої реєстрації лікарського засобу.**

12. Дата останнього перегляду.

July 2021

Переклад згідно

з оригіналом

Морна О.Пі.

[Signature]

24.05.2022



UA/19466/02/02
UA/19466/02/02
UA/19466/02/02
UA/19466/02/02
big 13.06.2022

116

Листок-вкладиш: інформація для пацієнта

ПОМАЛІД

ПОМАЛІД 1 мг (Помалідомід капсули 1 mg)

ПОМАЛІД 2 мг (Помалідомід капсули 2 mg)

ПОМАЛІД 3 мг (Помалідомід капсули 3 mg)

ПОМАЛІД 4 мг (Помалідомід капсули 4 mg)

Цей препарат підлягає додатковому моніторингу. Це дозволить швидко ідентифікувати нову інформацію про безпеку. Ви можете допомогти, повідомляючи про будь-які побічні ефекти, які ви можете отримати. Про те, як повідомляти про побічні ефекти, дивіться в кінці розділу 4.

Очікується, що ПОМАЛІД спричинить серйозні вроджені вади та може призвести до смерті ненародженої дитини.

Не приймайте цей препарат, якщо ви вагітні або можете завагітніти.

Ви повинні дотримуватися рекомендацій щодо контрацепції, описаних у цій брошурі.

Уважно прочитайте всю цю інструкцію, перш ніж почати приймати цей препарат, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Зберігайте цей листок. Можливо, вам доведеться прочитати його ще раз.
- Якщо у вас виникли додаткові запитання, зверніться до лікаря, фармацевта чи медсестри.
- Цей препарат призначений лише вам. Не передавайте це іншим. Це може завдати їм шкоди, навіть якщо їх ознаки хвороби такі ж, як у вас.
- При появі будь-яких побічних ефектів зверніться до лікаря, фармацевта або медсестри.
- Сюди входять будь-які можливі побічні ефекти, не зазначені в цій інструкції.

Дивіться розділ 4.

Що в цій листівці?

1. Що таке ПОМАЛІД і для чого він використовується
2. Що потрібно знати, перш ніж приймати ПОМАЛІД
3. Як приймати ПОМАЛІД
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати ПОМАЛІД
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке ПОМАЛІД і для чого він використовується

Що таке ПОМАЛІД

ПОМАЛІД містить діючу речовину «Помалідомід». Цей препарат відноситься до талідоміду і належить до групи ліків, які впливають на імунну систему (природні захисні сили організму).

Для чого використовується ПОМАЛІД?

ПОМАЛІД використовується для лікування дорослих з типом раку, який називається «множинна мієлома».



Handwritten signature.

ПОМАЛІД або використовується з двома іншими ліками – під назвою «Бортезоміб» (тип хіміотерапевтичного засобу) та «дексаметазон» (протизапальний засіб) у людей, які отримували принаймні одне інше лікування, включаючи леналідомід.

Або

Ще один лікарський засіб, який називається «дексаметазон» для людей, чия мієлома загострилася, незважаючи на те, що вони отримували принаймні два інших лікування, включаючи леналідомід і бортезоміб.

Що таке множинна мієлома?

Множина мієлома – це тип раку, який вражає певний тип білих кров'яних клітин (так звані «плазматичні клітини»). Ці клітини ростуть безконтрольно і накопичуються в кістковому мозку. Це призводить до пошкодження кісток і нирок.

Множинна мієлома, як правило, не піддається лікуванню. Однак лікування може зменшити ознаки та симптоми захворювання або змусити їх зникнути на певний період часу. Коли це відбувається, це називається «відповіддю».

Як працює ПОМАЛІД

ПОМАЛІД працює кількома різними способами:

- Зупиняючи розвиток клітин мієломи
- Стимулюючи імунну систему, щоб атакувати ракові клітини
- Припиняючи утворення кровоносних судин, що живлять ракові клітини.

Переваги застосування ПОМАЛІД з бортезомібом та дексаметазоном

Коли ПОМАЛІД використовується разом із бортезомібом та дексаметазоном, у людей, які проходили принаймні одне інше лікування, це може зупинити погіршення множинної мієломи:

- У середньому ПОМАЛІД при застосуванні з бортезомібом і дексаметазоном зупиняв появу множинної мієломи на термін до 11 місяців – порівняно з 7 місяцями для тих пацієнтів, які застосовували тільки бортезоміб і дексаметазон.

Переваги застосування ПОМАЛІД з дексаметазоном

Коли ПОМАЛІД використовується з дексаметазоном, у людей, які пройшли принаймні два інших лікування, це може зупинити погіршення множинної мієломи:



Handwritten signature

- У середньому ПОМАЛІД при застосуванні з дексаметазоном зупиняв повернення множинної мієломи до 4 місяців – порівняно з 2 місяцями для тих пацієнтів, які застосовували лише дексаметазон

2. Що потрібно знати, перш ніж приймати ПОМАЛІД

Не приймайте ПОМАЛІД:

Якщо ви вагітні або думаєте, що можете завагітніти чи плануєте завагітніти – це тому, що ПОМАЛІД, як очікується, буде шкідливим для майбутньої дитини. (Чоловіки та жінки, які приймають цей препарат, повинні ознайомитися з розділом «Вагітність, контрацепція та годування груддю – інформація для жінок та чоловіків» нижче).

- Якщо ви можете завагітніти, якщо ви не дотримуетесь всіх необхідних заходів для запобігання вагітності (див. «Вагітність, контрацепція та годування груддю – інформація для жінок та чоловіків»). Якщо ви можете завагітніти, ваш лікар буде фіксувати з кожним рецептом, що вжито необхідних заходів, і надасть вам це підтвердження.
- Якщо у вас алергія на Помалідомідор або будь-який з інших інгредієнтів цього препарату (перелічені в розділі 6). Якщо ви думаєте, що у вас може бути алергія, зверніться за порадою до лікаря.

Якщо ви не впевнені, чи стосується вас будь-який із перерахованих вище станів, поговоріть зі своїм лікарем, фармацевтом або медсестрою, перш ніж приймати ПОМАЛІД.

Попередження та запобіжні заходи

- Порадьтеся зі своїм лікарем, фармацевтом або медсестрою, перш ніж приймати ПОМАЛІД, якщо:

У вас коли-небудь були згустки крові в минулому. Під час лікування ПОМАЛІД підвищується ризик утворення тромбів у венах та артеріях. Ваш лікар може порекомендувати вам приймати додаткові методи лікування (наприклад, варфарин) або зменшити дозу ПОМАЛІД, щоб зменшити ймовірність утворення тромбів.



- У вас коли-небудь була алергічна реакція, така як висип, свербіж, набряк, запаморочення або проблеми з диханням під час прийому супутніх препаратів, які називаються «талідомід» або «леналідомід».

- У вас був серцевий напад, серцева недостатність, утруднене дихання, або якщо ви курите, у вас високий кров'яний тиск або високий рівень холестерину.

- Ви маєте велику загальну кількість пухлин по всьому тілу, включаючи кістковий мозок. Це може призвести до стану, коли пухлини руйнуються і викликають незвичайні рівні хімічних речовин в крові, що може призвести до ниркової недостатності. Ви також можете відчувати нерівномірне серцебиття. Цей стан називається синдромом пухлини.

У вас або у вас була нейропатія (ушкодження нервів, що спричиняє поколювання або біль у руках або ногах).

- У вас є або коли-небудь була інфекція гепатиту В. Лікування ПОМАЛІД може призвести до відновлення активності вірусу гепатиту В у пацієнтів, які є носіями вірусу, що призведе до рецидиву інфекції. Ваш лікар повинен перевірити, чи хворіли ви коли-небудь гепатитом В.

- ви відчуваєте або відчували в минулому комбінацію будь-якого з наступних симптомів: висипання на обличчі або розширені висипання, червона шкіра, висока температура, грипоподібні симптоми, збільшення лімфатичних вузлів (ознаки тяжкої шкірної реакції, яка називається реакцією на ліки з еозинофілією і системні симптоми (DRESS) або синдром гіперчутливості до ліків, токсичний епідермальний некроліз (TEN) або синдром Стівенса-Джонсона (SJS). Див. також розділ 4 «Можливі побічні ефекти»).

Важливо зазначити, що у пацієнтів з множинною мієломою, які лікуються Помалідомідом, можуть виникнути додаткові види раку, тому лікар повинен ретельно оцінити користь та ризик при призначенні цього препарату.

Після закінчення лікування ви повинні повернути всі невикористані капсули фармацевту.



Вагітність, контрацепція та годування груддю – інформація для жінок та чоловіків. У Програмі попередження вагітності ПОМАЛІД необхідно дотримуватися наступного.

Жінки та чоловіки, які приймають ПОМАЛІД, не повинні вагітніти або мати дитину. Це пояснюється тим, що очікується, що Помалідомід завдасть шкоди ненародженій дитині. Ви та ваш партнер повинні використовувати ефективні методи контрацепції під час прийому цього препарату.

Жінки

Не приймайте ПОМАЛІД, якщо ви вагітні, думаєте, що можете завагітніти або плануєте завагітніти. Це пояснюється тим, що очікується, що цей препарат завдасть шкоди ненародженій дитині.

Перед початком лікування ви повинні повідомити лікаря, якщо ви можете завагітніти, навіть якщо ви вважаєте це мало ймовірним.

Якщо ви можете завагітніти:

Ви повинні використовувати ефективні методи контрацепції щонайменше протягом 4 тижнів до початку лікування, протягом усього часу лікування та щонайменше 4 тижнів після припинення лікування. Поговоріть зі своїм лікарем про найкращий для вас метод контрацепції.

Кожного разу, коли ваш лікар виписує вам рецепт, він переконається, що ви розумієте необхідні заходи, які необхідно вжити для запобігання вагітності.

Ваш лікар організує тести на вагітність перед лікуванням, принаймні кожні 4 тижні під час лікування та принаймні через 4 тижні після закінчення лікування.

Якщо ви завагітніли, незважаючи на заходи профілактики:

Ви повинні негайно припинити лікування та негайно звернутися до лікаря.

Годування груддю



Невідомо, чи проникає ПОМАЛІД у грудне молоко людини. Повідомте лікаря, якщо ви годуєте груддю або збираєтеся годувати груддю. Ваш лікар порадить вам припинити або продовжувати годування груддю.

Чоловіки

ПОМАЛІД переходить у сперму людини.

- Якщо ваша партнерка вагітна або може завагітніти, ви повинні використовувати презервативи протягом усього часу лікування та протягом 7 днів після закінчення лікування.
- Якщо ваша партнерка завагітніла під час прийому ПОМАЛІД, негайно повідомте лікаря. Ваша партнерка також повинна негайно повідомити лікаря.

Не можна здавати сперму або сперму під час лікування та протягом 7 днів після закінчення лікування.

Здача крові та аналізи крові

Не можна здавати кров під час лікування та протягом 7 днів після закінчення лікування. До та під час лікування ПОМАЛІД у вас будуть регулярні аналізи крові. Це пояснюється тим, що ваш препарат може спричинити зниження кількості клітин крові, які допомагають боротися з інфекцією (білих клітин), і кількості клітин, які допомагають зупинити кровотечу (тромбоцитів).

Ваш лікар повинен попросити вас здати аналіз крові:

Перед лікуванням

Щотижня протягом перших 8 тижнів лікування

Принаймні щомісяця після цього протягом усього часу прийому ПОМАЛІД.

У результаті цих тестів ваш лікар може змінити дозу ПОМАЛІД або припинити лікування. Лікар також може змінити дозу або припинити прийом препарату через загальний стан здоров'я.

Діти та підлітки



ПОМАЛІД не рекомендується застосовувати дітям та молоді до 18 років.

Інші ліки та ПОМАЛІД

Повідомте свого лікаря, фармацевта або медсестру, якщо ви приймаєте, нещодавно приймали або можете приймати будь-які інші ліки. Це пов'язано з тим, що ПОМАЛІД може впливати на дію деяких інших ліків. Також деякі інші ліки можуть впливати на дію ПОМАЛІД.

Зокрема, повідомте свого лікаря, фармацевта або медсестру, перш ніж приймати ПОМАЛІД, якщо ви приймаєте будь-які з наступних ліків:

Деякі протигрибкові засоби, такі як кетоконазол

Деякі антибіотики (наприклад, ципрофлоксацин, еноксацин) Деякі антидепресанти, такі як флувоксамін.

Керування автомобілем та використання механізмів

Деякі люди відчувають втому, запаморочення, непритомність, розгубленість або меншу свідомість під час прийому ПОМАЛІД. Якщо це сталося з вами, не керуйте автомобілем, не керуйте інструментами чи механізмами.

ПОМАЛІД містить натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 моль натрію (23 мг) на капсулу, тому вважається, по суті, «не містить натрію».

3. Як приймати ПОМАЛІД

ПОМАЛІД повинен надати вам лікар з досвідом лікування множинної мієломи. Завжди приймайте ліки точно так, як сказав вам лікар. Зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри, якщо ви не впевнені.

Коли приймати ПОМАЛІД з іншими ліками

ПОМАЛІД з бортезомібом і дексаметазоном

Додаткову інформацію щодо їх застосування та ефекту див.

ПОМАЛІД, бортезоміб і дексаметазон приймаються «циклами лікування». Кожен цикл триває 21 день (3 тижні).

Подивіться на діаграму нижче, щоб побачити, що потрібно приймати в кожен день 3-тижневого циклу:

- Кожен день переглядайте таблицю і знайдіть правильний день, щоб побачити, які ліки приймати.
- Деякі дні ви приймаєте всі 3 ліки, деякі дні лише 2 або 1 ліки, а в деякі дні взагалі жодного.

РОМ: Помалід; BOR: бортезоміб; DEX: Дексаметазон

Цикл з 1 по 8

	Назва лікарського засобу		
День	РОМ	BOR	DEX

	Назва лікарського засобу		
День	РОМ	BOR	DEX



1	✓	✓	✓
2	✓		✓
3	✓		
4	✓	✓	✓
5	✓		✓
6	✓		
7	✓		
8	✓	✓	✓
9	✓		✓
10	✓		
11	✓	✓	✓
12	✓		✓
13	✓		
14	✓		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

1	✓	✓	✓
2	✓		✓
3	✓		
4	✓		
5	✓		
6	✓		
7	✓		
8	✓	✓	✓
9	✓		✓
10	✓		
11	✓		
12	✓		
13	✓		
14	✓		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

Після завершення кожного 3-тижневого циклу починайте новий

- Помалід тільки з дексаметазоном
- Для отримання додаткової інформації щодо його застосування та впливу див.
- Помалід і дексаметазон приймаються «циклами лікування». Кожен цикл триває 28 днів (4 тижні).
- Подивіться на таблицю нижче, щоб побачити, що потрібно приймати в кожен день 4-тижневого циклу:

о Кожного дня дивіться на діаграму та знайдіть правильний день, щоб побачити, які ліки приймати о Деякі дні ви приймаєте обидва ліки, колись лише 1 ліки, а в деякі дні взагалі жодного

ПОМА: ПОМАЛІД; **DEX:** Dexamethasone

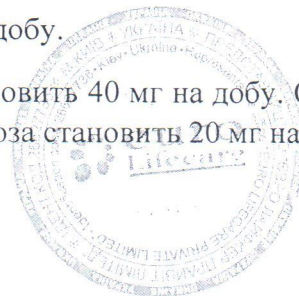
	Назва медичного продукту	
День	ПОМА	DEX
1	✓	✓
2	✓	
3	✓	
4	✓	



Handwritten signature

5	✓	
6	✓	
7	✓	
8	✓	✓
9	✓	
10	✓	
11	✓	
12	✓	
13	✓	
14	✓	
15	✓	✓
16	✓	
17	✓	
18	✓	
19	✓	
20	✓	
21	✓	
22		✓
23		
24		
25		
26		
27		

- Після завершення кожного 4-тижневого циклу почніть новий.
- Скільки ПОМАЛІД приймати разом з іншими ліками
- Помалід з бортезомібом і дексаметазоном
- • Рекомендована початкова доза ПОМАЛІД становить 4 мг на добу.
- • Рекомендована початкова доза бортезомібу буде визначена лікарем на основі вашого зросту та ваги (1,3 мг/м² площі поверхні тіла).
- • Рекомендована початкова доза дексаметазону становить 20 мг на добу. Однак якщо вам старше 75 років, рекомендована початкова доза становить 10 мг на добу.
- Помалід тільки з дексаметазоном
- • Рекомендована доза ПОМАЛІД становить 4 мг на добу.
- • Рекомендована початкова доза дексаметазону становить 40 мг на добу. Однак, якщо вам більше 75 років, рекомендована початкова доза становить 20 мг на добу.



Handwritten signature

- Вашому лікарю може знадобитися зменшити дозу Помаліду, бортезомібу або дексаметазону або припинити прийом одного чи кількох із цих препаратів на основі результатів аналізів крові, загального стану, інших ліків, які ви можете приймати (наприклад, ципрофлоксацин, еноксацин та флувоксамін) та якщо у вас виникли побічні ефекти (особливо висип або набряк) від лікування.

- Якщо у вас проблеми з печінкою або нирками, ваш лікар дуже ретельно перевірить ваш стан під час прийому цього препарату.

- Як приймати ПОМАЛІД

- Не розбивайте, не відкривайте та не жуйте капсули. Якщо порошок з розбитої капсули ПОМАЛІД потрапив на шкіру, негайно і ретельно промийте шкіру водою з милом.

- Проковтнути капсули цілими, бажано запиваючи водою.

Ви можете приймати капсули з їжею або без.

- Приймайте ПОМАЛІД приблизно в один і той же час щодня.

Щоб вийняти капсулу з блістера, натисніть лише один кінець капсули, щоб проштовхнути її через фольгу. Не тисніть на центр капсули, оскільки це може призвести до її розриву.

Ваш лікар порадить вам, як і коли приймати ПОМАЛІД, якщо у вас є проблеми з нирками і ви перебуваєте на діалізі.

Тривалість лікування ПОМАЛІД

Вам слід продовжувати цикли лікування, поки лікар не скаже вам припинити.

Якщо ви прийняли більше ПОМАЛІД, ніж слід

Якщо ви прийняли більше ПОМАЛІД, ніж слід, зверніться до лікаря або негайно йдіть до лікарні. Візьміть з собою упаковку з ліками.

Якщо ви забули прийняти ПОМАЛІД

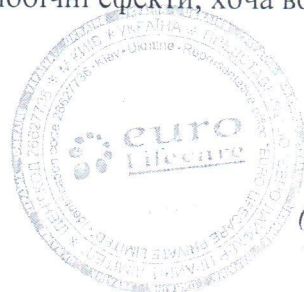
Якщо ви забули прийняти ПОМАЛІД у день, коли вам слід було, прийміть наступну капсулу як зазвичай наступного дня. Не збільшуйте кількість капсул, які ви приймаєте, щоб компенсувати те, що не прийняли ПОМАЛІД напередодні.

Якщо у вас виникли додаткові запитання щодо застосування цього препарату, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні ефекти, хоча вони не у всіх.

Серйозні побічні ефекти



Handwritten signature

Припиніть приймати ПОМАЛІД і негайно зверніться до лікаря, якщо ви помітили будь-який з наступних серйозних побічних ефектів – вам може знадобитися термінова медична допомога:

- Лихоманка, озноб, біль у горлі, кашель, виразки у роті або будь-які інші ознаки інфекції (через менше лейкоцитів, які борються з інфекцією).
- Кровотеча або синці без причини, включаючи носову кровотечу та кровотечу з кишечника або шлунка (через вплив на клітини крові, які називаються «тромбоцитами»).
- Прискорене дихання, прискорений пульс, лихоманка та озноб, сечовипускання дуже мало або взагалі відсутній, нудота та блювота, сплутаність свідомості (через зараження крові, яке називається сепсисом або септичним шоком).
- Сильна, постійна або кривава діарея (можливо, з болем у шлунку або лихоманкою), спричинена бактеріями *Clostridium difficile*.
- Біль у грудях або біль у ногах та набряк, особливо в гомілці або литках (викликані згустками крові).

• Задишка (від серйозної інфекції грудної клітки, запалення легенів, серцевої недостатності або згустку крові).

- Набряк обличчя, губ, язика та горла, що може спричинити утруднення дихання (через серйозний тип алергічної реакції, який називається ангіоневротичний набряк).
- Певні типи раку шкіри (плоскоклітинний рак і базаліома), який може спричинити зміни зовнішнього вигляду вашої шкіри або нарости на шкірі. Якщо під час прийому ПОМАЛІД ви помітили будь-які зміни на шкірі, повідомте свого лікаря якомога швидше.
- Рецидив інфекції гепатиту В, що може спричинити пожовтіння шкіри та очей, темно-коричневий колір сечі, біль у правому животі, підвищення температури та відчуття нудоти або нудоти. Негайно повідомте лікаря, якщо ви помітили будь-який з цих симптомів.

Припиніть приймати ПОМАЛІД і негайно зверніться до лікаря, якщо ви помітили будь-який із перерахованих вище серйозних побічних ефектів – вам може знадобитися термінова медична допомога.

Інші побічні ефекти

Дуже часто (можуть вражати більше ніж 1 з 10 осіб):

- Задишка (задишка).
- Інфекції легенів (пневмонія та бронхіт).



Інфекції носа, пазух і горла, спричинені бактеріями або вірусами.

- Низький рівень еритроцитів, що може викликати анемію, що призводить до втоми та слабкості.
- Низький рівень калію в крові (гіпокаліємія), що може викликати слабкість, м'язові судороги, м'язові болі, серцебиття, поколювання або оніміння, задишку, зміни настрою.

-
- Високий рівень цукру в крові.
 - Втрата апетиту.
 - Запор, діарея або нудота.
 - нудота (блювота).
 - Брак енергії.
 - Труднощі із засипанням або збереженням сну.
 - Запаморочення, тремор.
 - М'язовий спазм, м'язова слабкість.
 - Біль у кістках, спині.
 - Оніміння, поколювання або печіння на шкірі, біль у руках або ногах (периферична сенсорна нейропатія).
 - набряк тіла, включаючи набряки рук або ніг.

Поширені (можуть вражати до 1 з 10 осіб):

- Падіння.
- Кровотеча всередині черепа.
- Знижена здатність рухатися або відчувати (відчуття) в руках, руках, стопах і ногах через пошкодження нервів (периферична сенсомоторна нейропатія).
- Оніміння, свербіж і відчуття шкірного потягу (парестезія).
- Відчуття крутіння в голові, що заважає встати та нормально рухатися.
- набряк, викликаний рідиною.
- Кропив'янка (кропив'янка).
- Висипання.
- Свербіж шкіри.
- Оперізувальний лишай.
- Прискорене та нерегулярне серцебиття (фібриляція передсердь).
- Серцевий напад (біль у грудях, що поширюється на руки, шию, щелепу, відчуття поту та задишки, нудота або блювота).



Handwritten signature

Біль у грудях, інфекція грудної клітки.

Підвищення артеріального тиску.

• Одночасне зниження кількості червоних і білих кров'яних тілець і тромбоцитів (панцитопенія), що зробить вас більш схильними до кровотеч і синців. Ви можете відчувати втому, слабкість, задишку, і ви також можете отримати інфекції.

• Зниження кількості лімфоцитів (один тип білих кров'яних тілець), часто викликане інфекцією (лімфопенія).

• Низький рівень магнію в крові (гіпомагніємія), що може викликати втому, загальну слабкість, м'язові судороги, дратівливість і може призвести до низького рівня кальцію в крові (гіпокальціємія), що може спричинити оніміння та/або поколювання рук, ніг чи губ, м'язові судороги, м'язова слабкість, запаморочення, сплутаність свідомості.

• Низький рівень фосфату в крові (гіпофосфатемія), що може спричинити м'язову слабкість, дратівливість або сплутаність свідомості.

• Високий рівень кальцію в крові (гіперкальціємія), що може спричинити уповільнення рефлексів та слабкість скелетних м'язів.

• Високий рівень калію в крові, що може викликати порушення серцевого ритму.

• Низький рівень натрію в крові, що може викликати втому та сплутаність свідомості, посмикування м'язів, судороги (епілептичні напади) або кому.

• Високий рівень сечової кислоти в крові, що може викликати форму артриту, яка називається подагрою.

• Низький артеріальний тиск, що може викликати запаморочення або непритомність.

• Грипоподібні симптоми (грип).

• Біль або сухість у роті.

• Зміни смаку речей.

• Біль у животі, здуття живота.

• Почуття розгубленості.

• Погане самопочуття (депресивний настрій).

• Втрата свідомості, непритомність.

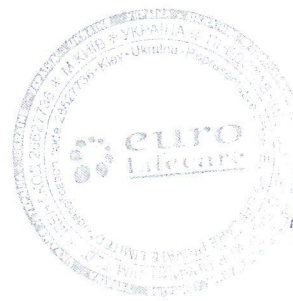
Інфекція сечовивідних шляхів, яка може викликати відчуття печіння під час сечовипускання або необхідність частішого сечовипускання.

• Біль в області малого тазу.

Втрата ваги.

Нечасто (може вражати до 1 з 100 осіб):

• Інсульт.



Handwritten signature

- Запалення печінки (гепатит), яке може викликати свербіж шкіри, пожовтіння шкіри та білків очей (жовтяниця), блідий стілець, темна сеча та біль у животі.
- Розпад ракових клітин, що призводить до викиду токсичних сполук у кров (синдром пухлини). Це може призвести до проблем з нирками.

Невідомо (частоту неможливо оцінити за наявними даними):

- Поширений висип, висока температура тіла, збільшення лімфатичних вузлів та ураження інших органів тіла (реакція на ліки з еозинофілією та системними симптомами, також відома як DRESS або синдром гіперчутливості до ліків, токсичний епідермальний некроліз або синдром Стівенса-Джонсона). Припиніть використання Помалідомід, якщо у вас з'явилися ці симптоми, та негайно зверніться до лікаря або зверніться за медичною допомогою.

Повідомлення про побічні ефекти

У разі виникнення будь-яких побічних ефектів зверніться до лікаря, фармацевта або медсестри. Сюди входять будь-які можливі побічні ефекти, не зазначені в цій інструкції.

Як зберігати ПОМАЛІД

- Зберігайте цей препарат у недоступному для дітей місці.
 - Не використовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на блістері та коробці після терміну придатності. Термін придатності відноситься до останнього дня цього місяця.
 - Не зберігати при температурі вище 30°C.
 - Не використовуйте ПОМАЛІД, якщо ви помітили будь-які пошкодження або ознаки підробки на упаковці ліків.
 - Помутніння ока (катаракта).
 - Пошкодження нирки.
 - Неможливість сечовипускання.
 - Ненормальний тест печінки.
- . Не викидайте ліки у стічні води чи побутові відходи. Усі невикористані ліки слід повернути фармацевту після закінчення лікування. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить ПОМАЛІД

Діюча речовина - Помалідомід

Допоміжні речовини: маніт, прежелатинізований крохмаль, кроскармелоза натрію та натрію стеарилфумарат.



Handwritten signature

ПОМАЛІД 1, 2, 3 і 4 мг тверді капсули:

Кожна капсула містить 1 мг Помалідоміду.

Кожна капсула містить 2 мг Помалідоміду

Кожна капсула містить 3 мг Помалідоміду

Кожна капсула містить 4 мг Помалідоміду

Як виглядає ПОМАЛІД та вміст упаковки

Помалідомід капсули 1 мг: капсули розміру «4» з темно синім ковпачком і жовтим тілом з написом «NAT» білим чорнилом на ковпачку капсули і написом «1mg» чорним чорнилом на тілі капсули, містять порошок від світло-жовтого до жовтого кольору.

Помалідомід капсули 2 мг: капсули розміру «2» з темно синім ковпачком і оранжевим тілом з написом «NAT» білим чорнилом на ковпачку капсули і написом «2mg» білим чорнилом на тілі капсули, містять порошок від світло-жовтого до жовтого кольору.

Помалідомід капсули 3 мг: Капсули розміру «2» з темно синім ковпачком і зеленим тілом з написом «NAT» білим чорнилом на ковпачку капсули і написом «3mg» білим чорнилом на тілі капсули, містять порошок від світло-жовтого до жовтого кольору.

Помалідомід капсули 4 мг: Капсули розміру «2» з темно синім ковпачком і синім тілом з написом «NAT» білим чорнилом на ковпачку капсули і написом «4mg» білим чорнилом на тілі капсули, містять порошок від світло-жовтого до жовтого кольору.

Помалідомід капсули 1 мг, 2 мг, 3 мг і 4 мг має упаковки наступний:вміст

1. Упаковка для пляшок: 21 капсула у пляшці з HDPE 75 куб. см із кришкою CR 38 мм
2. Блістерна упаковка: 7 капсул у ПВХ/плівці Aclar 142 мм, звичайна алюмінієва фольга 137×0,025

Постачальник та виробник:

Постачальник:

Натко Фарма Лімітед

Рег. Офіс:

НАТКО ХАУС, Роуд № 2,

Банджара Хілс,

Хайдерабад – 500034

Тел: +91-40-23547532

Факс: +91-40-23548243

Електронна адреса:

brreddy@natcopharma.co.in

Виробник:

Натко Фарма Лімітед

Котхур – 509 228

Рангаредді Дістрікт

Телангана, Індія

Переклад згідно
з оригіналу
Марка О.П.

Handwritten signature

24.05.22



UA/19466/01/01
UA/19466/01/02 62
UA/19466/01/03
UA/19466/01/02
big 13.06.2022

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

POMALID

Pomalidomide Capsules 1 mg,
Pomalidomide Capsules 2 mg,
Pomalidomide Capsules 3 mg,
Pomalidomide Capsules 4 mg

1. Name of the medicinal product Pomalid

2. Qualitative and quantitative composition

Pomalidomide Capsules 1 mg

Each hard capsule contains 1 mg of pomalidomide.

Pomalidomide Capsules 2 mg

Each hard capsule contains 2 mg of pomalidomide.

Pomalidomide Capsules 3 mg

Each hard capsule contains 3 mg of pomalidomide.

Pomalidomide Capsules 4 mg

Each hard capsule contains 4 mg of pomalidomide.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form

Hard capsule

Pomalidomide Capsules 1 mg: Dark blue cap and yellow body, size "4" capsules printed with "NAT" with white oink on cap and "1 mg" with black ink on body of the capsule, contains light yellow to yellow coloured powder.

Pomalidomide Capsules 2 mg: Dark blue cap and orange body, size "2" capsules printed with "NAT" with white oink on cap and "2mg" with white ink on body of the capsule, contains light yellow to yellow coloured powder.

Pomalidomide Capsules 3 mg: Dark blue cap and green body, size "2" capsules printed with "NAT" with white oink on cap and "3mg" with white ink on body of the capsule, contains light yellow to yellow coloured powder.

Pomalidomide Capsules 4 mg: Dark blue cap and blue body, size "2" capsules printed with "NAT" with white oink on cap and "4mg" with white ink on body of the capsule, contains light yellow to yellow coloured powder.

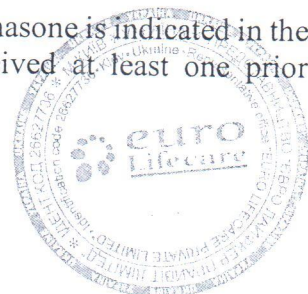
4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

Pharmaceutical category:

Antineoplastic/Immunomodulatory Agent

Pomalidomide capsules in combination with bortezomib and dexamethasone is indicated in the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior treatment regimen including lenalidomide.



Pomalidomide capsules in combination with dexamethasone is indicated in the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received at least two prior treatment regimens, including both lenalidomide and bortezomib, and have demonstrated disease progression on the last therapy.

4.2 Posology and method of administration

~~Treatment must be initiated and monitored under the supervision of physicians experienced in the management of multiple myeloma.~~

Dosing is continued or modified based upon clinical and laboratory findings (see section 4.4).

Posology

• *Pomalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone*

The recommended starting dose of pomalidomide capsules is 4 mg orally once daily on Days 1 to 14 of repeated 21-day cycles.

Pomalidomide is administered in combination with bortezomib and dexamethasone, as shown in Table 1.

The recommended starting dose of bortezomib is 1.3 mg/m² intravenous or subcutaneous once daily, on the days shown in Table 1. The recommended dose of dexamethasone is 20 mg orally once daily, on the days shown in Table 1.

Treatment with pomalidomide combined with bortezomib and dexamethasone should be given until disease progression or until unacceptable toxicity occurs.

Table 1. Recommended dosing scheme for pomalidomide capsules in combination with bortezomib and dexamethasone

Cycle 1-8	Day (of 21-day cycle)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomide (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1.3 mg/m ²)	•			•				•			•										
Dexamethasone (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									
Cycle 9 onwards	Day (of 21-day cycle)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomide (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1.3 mg/m ²)	•							•													
Dexamethasone (20 mg) *	•	•						•	•												

* For patients > 75 years of age, see Special populations.

Pomalidomide dose modification or interruption

To initiate a new cycle of pomalidomide, the neutrophil count must be $\geq 1 \times 10^9/l$ and the platelet count must be $\geq 50 \times 10^9/l$.

Instructions on dose interruptions or reductions for pomalidomide related adverse reactions are outlined in the Table 2 and dose levels are defined in Table 3 below:

Table 2. Pomalidomide dose modification instructions[∞]

Toxicity	Dose modification
----------	-------------------



61

Neutropenia *	
ANC** < 0.5 x 10 ⁹ /l or febrile neutropenia (fever ≥38.5°C and ANC <1 x 10 ⁹ /l)	Interrupt pomalidomide treatment for remainder of cycle. Follow CBC*** weekly.
ANC return to ≥ 1 x 10 ⁹ /l	Resume pomalidomide treatment at one dose level lower than previous dose.
For each subsequent drop < 0.5 x 10 ⁹ /l	Interrupt pomalidomide treatment.
ANC return to ≥ 1 x 10 ⁹ /l	Resume pomalidomide treatment at one dose level lower than the previous dose.
Thrombocytopenia	
Platelet count < 25 x 10 ⁹ /l	Interrupt pomalidomide treatment for remainder of cycle. Follow CBC*** weekly.
Platelet count return to > 50 x 10 ⁹ /l	Resume pomalidomide treatment at one dose level lower than previous dose.
For each subsequent drop < 25 x 10 ⁹ /l	Interrupt pomalidomide treatment.
Platelet count return to ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Resume pomalidomide treatment at one dose level lower than the previous dose.
Rash	
Rash = Grade 2-3	Consider dose interruption or discontinuation of pomalidomide treatment.
Rash = Grade 4 or blistering (including angioedema, anaphylactic reaction, exfoliative or bullous rash or if Stevens-Johnson syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) or Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) is suspected)	Permanently discontinue treatment (see section 4.4).
Other	
Other ≥ Grade 3 pomalidomide-related adverse events	Interrupt pomalidomide treatment for remainder of cycle. Resume at one dose level lower than previous dose at next cycle (adverse event must be resolved or improved to ≤ Grade 2 before restarting dosing).

[∞] Dose modification instructions in this table are applicable to pomalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone and to pomalidomide in combination with dexamethasone.

*In case of neutropenia, the physician should consider the use of growth factors. **ANC – Absolute Neutrophil Count; ***CBC – Complete Blood Count

Table 3. Pomalidomide dose reduction [∞]

Dose level	Oral pomalidomide dose
Starting dose	4 mg
Dose level -1	3 mg
Dose level -2	2 mg
Dose level -3	1 mg

[∞] Dose reduction in this table is applicable to pomalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone and to pomalidomide in combination with dexamethasone.

If adverse reactions occur after dose reductions to 1 mg, then the medicinal product should be discontinued.

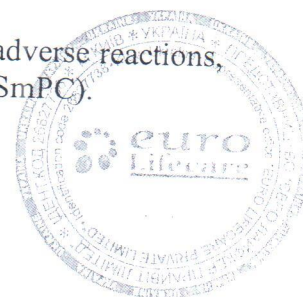
Strong CYP1A2 inhibitors

If strong inhibitors of CYP1A2 (e.g. ciprofloxacin, enoxacin and fluvoxamine) are co-administered with pomalidomide, reduce the dose of pomalidomide by 50% (see sections 4.5 and 5.2).

Bortezomib dose modification or interruption

For instructions on dose interruptions or reductions for bortezomib related adverse reactions, physicians should refer to bortezomib Summary of Product Characteristics (SmPC).

Dexamethasone dose modification or interruption



Instructions on dose interruptions or reductions for low-dose dexamethasone related adverse reactions are outlined in Tables 4 and 5 below. However, dose interruption or resumption decisions are at the physician's discretion per Summary of Product Characteristics (SmPC).

Table 4. Dexamethasone dose modification instructions

Toxicity	Dose Modification
Dyspepsia = Grade 1-2	Maintain dose and treat with histamine (H ₂) blockers or equivalent. Decrease by one dose level if symptoms persist.
Dyspepsia ≥ Grade 3	Interrupt dose until symptoms are controlled. Add H ₂ blocker or equivalent and resume at one dose level lower than previous dose.
Oedema ≥ Grade 3	Use diuretics as needed and decrease dose by one dose level.
Confusion or mood alteration ≥ Grade 2	Interrupt dose until symptoms resolve. Resume at one dose level lower than previous dose.
Muscle weakness ≥ Grade 2	Interrupt dose until muscle weakness ≤ Grade 1. Resume at one dose level lower than previous dose.
Hyperglycaemia ≥ Grade 3	Decrease dose by one dose level. Treat with insulin or oral hypoglycaemic agents as needed.
Acute pancreatitis	Discontinue dexamethasone from treatment regimen.
Other ≥ Grade 3 dexamethasone-related adverse events	Stop dexamethasone dosing until the adverse event resolves to ≤ Grade 2. Resume at one dose level lower than previous dose.

If recovery from toxicities is prolonged beyond 14 days, then the dose of dexamethasone will be resumed at one dose level lower than the previous dose.

Table 5. Dexamethasone dose reduction

Dose Level	≤ 75 years old Dose (Cycle 1-8: Days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 of a 21-day cycle Cycle ≥ 9: Days 1, 2, 8, 9 of a 21-day cycle)	> 75 years old Dose (Cycle 1-8: Days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 of a 21-day cycle Cycle ≥ 9: Days 1, 2, 8, 9 of a 21-day cycle)
Starting Dose	20 mg	10 mg
Dose Level -1	12 mg	6 mg
Dose Level -2	8 mg	4 mg

Dexamethasone should be discontinued if the patient is unable to tolerate 8 mg if ≤ 75 years old or 4 mg if > 75 years old.

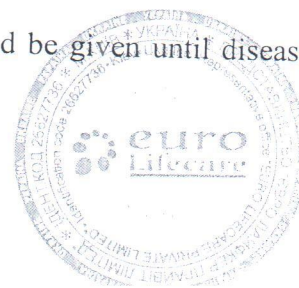
In case of permanent discontinuation of any component of the treatment regimen, continuation of the remaining medicinal products is at the physician's discretion.

• *Pomalidomide in combination with dexamethasone*

The recommended starting dose of pomalidomide capsules is 4 mg orally once daily on Days 1 to 21 of each 28-day cycle.

The recommended dose of dexamethasone is 40 mg orally once daily on Days 1, 8, 15 and 22 of each 28-day cycle.

Treatment with pomalidomide combined with dexamethasone should be given until disease progression or until unacceptable toxicity occurs.



Pomalidomide dose modification or interruption

Instructions for dose interruptions or reductions for pomalidomide related adverse reactions are outlined in Table 2 and 3.

Dexamethasone dose modification or interruption

Instructions for dose modification for dexamethasone related adverse reactions are outlined in Table 4. ~~Instructions for dose reduction for dexamethasone related adverse reactions are outlined in Table 6 below.~~ However, dose interruption / resumption decisions are at physician's discretion per the current Summary of Product Characteristics (SmPC).

Table 6. Dexamethasone dose reduction

Dose Level	≤ 75 years old Days 1, 8, 15 and 22 of each 28-day cycle	> 75 years old Days 1, 8, 15 and 22 of each 28-day cycle
Starting Dose	40 mg	20 mg
Dose Level -1	20 mg	12 mg
Dose Level -2	10mg	8 mg

Dexamethasone should be discontinued if the patient is unable to tolerate 10 mg if ≤ 75 years old or 8 mg if > 75 years old.

Special populations

Elderly

- *Pomalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone*

No dose adjustment is required for pomalidomide.

For information on bortezomib given in combination with pomalidomide capsules, refer to the respective current SmPC.

For patients >75 years of age, the starting dose of dexamethasone is:

- For Cycles 1 to 8: 10 mg once daily on Days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 and 12 of each 21-day cycle
- For Cycles 9 and onwards: 10 mg once daily on Days 1, 2, 8 and 9 of each 21-day cycle.

- *Pomalidomide in combination with dexamethasone*

No dose adjustment is required for pomalidomide.

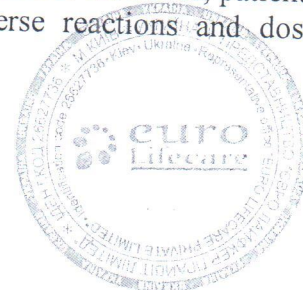
For patients > 75 years of age, the starting dose of dexamethasone is:

- 20 mg once daily on days 1, 8, 15 and 22 of each 28-day cycle.

Hepatic impairment

Patients with serum total bilirubin > 1.5 x ULN (upper limit of normal range) were excluded from clinical studies. Hepatic impairment has a modest effect on the pharmacokinetics of pomalidomide (see section 5.2). No adjustment of the starting dose of pomalidomide is required for patients with hepatic impairment as defined by the Child-Pugh criteria. However, patients with hepatic impairment should be carefully monitored for adverse reactions and dose reduction or interruption of pomalidomide should be used as needed.

Renal impairment



62

No dose adjustment of pomalidomide is required for patients with renal impairment. On haemodialysis days, patients should take their pomalidomide dose following haemodialysis.

Paediatric population

Outside its authorised indications, pomalidomide has been studied in children aged 4 to 18 years with recurrent or progressive brain tumours, however the results of studies did not allow to conclude that the benefits of such use outweigh the risks. Currently available data are described in section 4.8, 5.1 and 5.2. There is no relevant use of pomalidomide in children aged 0-17 years for the indication of multiple myeloma.

Method of administration

Oral use.

Pomalidomide capsules hard capsules should be taken orally at the same time each day. The capsules should not be opened, broken or chewed (see section 6.6). The capsules should be swallowed whole, preferably with water, with or without food. If the patient forgets to take a dose of pomalidomide on one day, then the patient should take the normal prescribed dose as scheduled on the next day. Patients should not adjust the dose to make up for a missing dose on previous days.

It is recommended to press only on one end of the capsule to remove it from the blister thereby reducing the risk of capsule deformation or breakage.

For information on other medicinal products given in combination with pomalidomide capsules, refer to the respective current SmPC.

4.3 Contraindications

- Pregnancy.
- Women of childbearing potential, unless all the conditions of the pregnancy prevention programme are met (see sections 4.4 and 4.6).
- Male patients unable to follow or comply with the required contraceptive measures (see section 4.4).
- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

For information on other medicinal products given in combination with pomalidomide capsules, refer to the respective current SmPC.

4.4 Special warnings and precautions for use

Teratogenicity

Pomalidomide must not be taken during pregnancy, since a teratogenic effect is expected. Pomalidomide is structurally related to thalidomide. Thalidomide is a known human teratogen that causes severe life-threatening birth defects. Pomalidomide was found to be teratogenic in both rats and rabbits when administered during the period of major organogenesis (see section 5.3).

The conditions of the Pregnancy Prevention Programme must be fulfilled for all patients unless there is reliable evidence that the patient does not have childbearing potential.

Criteria for women of non-childbearing potential



A female patient or a female partner of a male patient is considered of non-childbearing potential if she meets at least one of the following criteria:

- Age > 50 years and naturally amenorrhoeic for ≥ 1 year (amenorrhoea following cancer therapy or during breast-feeding does not rule out childbearing potential)
- Premature ovarian failure confirmed by a specialist gynaecologist
- ~~Previous bilateral salpingo-oophorectomy, or hysterectomy~~
- XY genotype, Turner syndrome, uterine agenesis.

Counselling

For women of childbearing potential, pomalidomide is contraindicated unless all of the following are met:

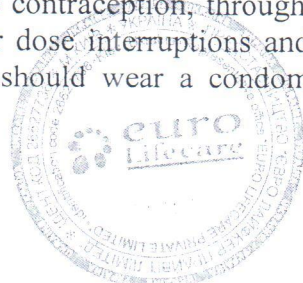
- She understands the expected teratogenic risk to the unborn child
- She understands the need for effective contraception, without interruption, at least 4 weeks before starting treatment, throughout the entire duration of treatment, and at least 4 weeks after the end of treatment
- Even if a woman of childbearing potential has amenorrhoea she must follow all the advice on effective contraception
- She should be capable of complying with effective contraceptive measures
- She is informed and understands the potential consequences of pregnancy and the need to rapidly consult if there is a risk of pregnancy
- She understands the need to commence the treatment as soon as pomalidomide is dispensed following a negative pregnancy test
- She understands the need and accepts to undergo pregnancy testing at least every 4 weeks except in case of confirmed tubal sterilisation
- She acknowledges that she understands the hazards and necessary precautions associated with the use of pomalidomide.

The prescriber must ensure that for women of childbearing potential:

- The patient complies with the conditions of the Pregnancy Prevention Programme, including confirmation that she has an adequate level of understanding
- The patient has acknowledged the aforementioned conditions.

For male patients taking pomalidomide, pharmacokinetic data has demonstrated that pomalidomide is present in human semen during treatment. As a precaution, and taking into account special populations with potentially prolonged elimination time such as hepatic impairment, all male patients taking pomalidomide must meet the following conditions:

- He understands the expected teratogenic risk if engaged in sexual activity with a pregnant woman or a woman of childbearing potential
- He understands the need for the use of a condom if engaged in sexual activity with a pregnant woman or a woman of childbearing potential not using effective contraception, throughout treatment duration, during dose interruption and for 7 days after dose interruptions and/or cessation of treatment. This includes vasectomised males who should wear a condom if



engaged in sexual activity with a pregnant woman or a woman of childbearing potential as seminal fluid may still contain pomalidomide in the absence of spermatozoa.

- He understands that if his female partner becomes pregnant whilst he is taking pomalidomide or 7 days after he has stopped taking pomalidomide, he should inform his treating physician immediately and that it is recommended to refer the female partner to a physician specialised or experienced in teratology for evaluation and advice.

Contraception

Women of childbearing potential must use at least one effective method of contraception for at least 4 weeks before therapy, during therapy, and until at least 4 weeks after pomalidomide therapy and even in case of dose interruption unless the patient commits to absolute and continuous abstinence confirmed on a monthly basis. If not established on effective contraception, the patient must be referred to an appropriately trained health care professional for contraceptive advice in order that contraception can be initiated.

The following can be considered to be examples of suitable methods of contraception:

- Implant
- Levonorgestrel-releasing intrauterine system
- Medroxyprogesterone acetate depot
- Tubal sterilisation
- Sexual intercourse with a vasectomised male partner only; vasectomy must be confirmed by two negative semen analyses
- Ovulation inhibitory progesterone-only pills (i.e. desogestrel)

Because of the increased risk of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma taking pomalidomide and dexamethasone, combined oral contraceptive pills are not recommended (see also section 4.5). If a patient is currently using combined oral contraception the patient should switch to one of the effective methods listed above. The risk of venous thromboembolism continues for 4-6 weeks after discontinuing combined oral contraception. The efficacy of contraceptive steroids may be reduced during cotreatment with dexamethasone (see section 4.5).

Implants and levonorgestrel-releasing intrauterine systems are associated with an increased risk of infection at the time of insertion and irregular vaginal bleeding. Prophylactic antibiotics should be considered particularly in patients with neutropenia.

Insertion of copper-releasing intrauterine devices is not recommended due to the potential risks of infection at the time of insertion and menstrual blood loss which may compromise patients with severe neutropenia or severe thrombocytopenia.

Pregnancy testing

According to local practice, medically supervised pregnancy tests with a minimum sensitivity of 25 mIU/mL must be performed for women of childbearing potential as outlined below. This requirement includes women of childbearing potential who practice absolute and continuous abstinence. Ideally, pregnancy testing, issuing a prescription and dispensing should occur on the same day. Dispensing of pomalidomide to women of childbearing potential should occur within 7 days of the prescription.

Prior to starting treatment



A medically supervised pregnancy test should be performed during the consultation, when pomalidomide is prescribed, or in the 3 days prior to the visit to the prescriber once the patient had been using effective contraception for at least 4 weeks. The test should ensure the patient is not pregnant when she starts treatment with pomalidomide.

Follow-up and end of treatment

A medically supervised pregnancy test should be repeated at least every 4 weeks, including at least 4 weeks after the end of treatment, except in the case of confirmed tubal sterilisation. These pregnancy tests should be performed on the day of the prescribing visit or in the 3 days prior to the visit to the prescriber.

Additional precautions

Patients should be instructed never to give this medicinal product to another person and to return any unused capsules to their pharmacist at the end of treatment.

Patients should not donate blood, semen or sperm during treatment (including during dose interruptions) and for 7 days following discontinuation of pomalidomide.

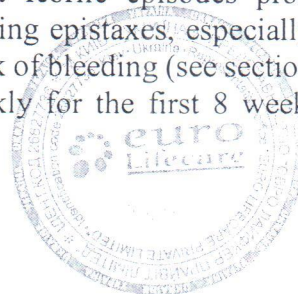
Healthcare professionals and caregivers should wear disposable gloves when handling the blister or capsule. Women who are pregnant or suspect they may be pregnant should not handle the blister or capsule (see section 6.6)

Educational materials, prescribing and dispensing restrictions

In order to assist patients in avoiding foetal exposure to pomalidomide, the Marketing Authorisation Holder will provide educational material to health care professionals to reinforce the warnings about the expected teratogenicity of pomalidomide, to provide advice on contraception before therapy is started, and to provide guidance on the need for pregnancy testing. The prescriber must inform the patient about the expected teratogenic risk and the strict pregnancy prevention measures as specified in the Pregnancy Prevention Programme and provide patients with appropriate patient educational brochure, patient card and/or equivalent tool in accordance with the national implemented patient card system. A national controlled distribution system has been implemented in collaboration with each National Competent Authority. The controlled distribution system includes the use of a patient card and/or equivalent tool for prescribing and /or dispensing controls, and the collection of detailed data relating to the indication in order to monitor the off-label use within the national territory. Ideally, pregnancy testing, issuing a prescription and dispensing should occur on the same day. Dispensing of pomalidomide to women of childbearing potential should occur within 7 days of the prescription and following a medically supervised negative pregnancy test result. Prescriptions for women of childbearing potential can be for a maximum duration of treatment of 4 weeks according to the approved indications dosing regimens (see section 4.2), and prescriptions for all other patients can be for a maximum duration of 12 weeks.

Haematological events

Neutropenia was the most frequently reported Grade 3 or 4 haematological adverse reaction in patients with relapsed/refractory multiple myeloma, followed by anaemia and thrombocytopenia. Patients should be monitored for haematological adverse reactions, especially neutropenia. Patients should be advised to report febrile episodes promptly. Physicians should observe patients for signs of bleeding including epistaxes, especially with use of concomitant medicinal products known to increase the risk of bleeding (see section 4.8). Complete blood counts should be monitored at baseline, weekly for the first 8 weeks and



monthly thereafter. A dose modification may be required (see section 4.2). Patients may require use of blood product support and /or growth factors.

Thromboembolic events

Patients receiving pomalidomide either in combination with bortezomib and dexamethasone or in combination with dexamethasone have developed venous thromboembolic events (predominantly deep vein thrombosis and pulmonary embolism) and arterial thrombotic events (myocardial infarction and cerebrovascular accident). Patients with known risk factors for thromboembolism – including prior thrombosis – should be closely monitored. Action should be taken to try to minimise all modifiable risk factors (e.g. smoking, hypertension, and hyperlipidaemia). Patients and physicians are advised to be observant for the signs and symptoms of thromboembolism. Patients should be instructed to seek medical care if they develop symptoms such as shortness of breath, chest pain, arm or leg swelling. Anti-coagulation therapy (unless contraindicated) is recommended, (such as acetylsalicylic acid, warfarin, heparin or clopidogrel), especially in patients with additional thrombotic risk factors. A decision to take prophylactic measures should be made after a careful assessment of the individual patient's underlying risk factors. In clinical studies, patients received prophylactic acetylsalicylic acid or alternative anti-thrombotic therapy. The use of erythropoietic agents carries a risk of thrombotic events including thromboembolism. Therefore, erythropoietic agents, as well as other agents that may increase the risk of thromboembolic events, should be used with caution.

Thyroid disorders

Cases of hypothyroidism have been reported. Optimal control of co-morbid conditions influencing thyroid function is recommended before start of treatment. Baseline and ongoing monitoring of thyroid function is recommended.

Peripheral neuropathy

Patients with ongoing $\geq$ Grade 2 peripheral neuropathy were excluded from clinical studies with pomalidomide. Appropriate caution should be exercised when considering the treatment of such patients with pomalidomide.

Significant cardiac dysfunction

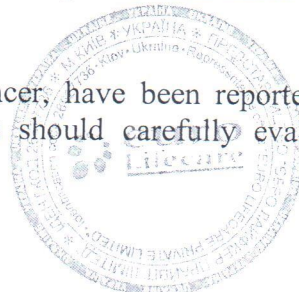
Patients with significant cardiac dysfunction (congestive heart failure [NY Heart Association Class III or IV]; myocardial infarction within 12 months of starting study; unstable or poorly controlled angina pectoris) were excluded from clinical studies with pomalidomide. Cardiac events, including congestive cardiac failure, pulmonary oedema and atrial fibrillation (see section 4.8), have been reported, mainly in patients with pre-existing cardiac disease or cardiac risk factors. Appropriate caution should be exercised when considering the treatment of such patients with pomalidomide, including periodic monitoring for signs or symptoms of cardiac events.

Tumour lysis syndrome

Patients at greatest risk of tumour lysis syndrome are those with high tumour burden prior to treatment. These patients should be monitored closely and appropriate precautions taken.

Second primary malignancies

Second primary malignancies, such as non-melanoma skin cancer, have been reported in patients receiving pomalidomide (see section 4.8). Physicians should carefully evaluate



72

patients before and during treatment using standard cancer screening for occurrence of second primary malignancies and institute treatment as indicated.

Allergic reactions and severe skin reactions

Angioedema, anaphylactic reaction and severe dermatologic reactions including SJS, TEN and DRESS have been reported with the use of pomalidomide (see section 4.8). Patients should be advised of the signs and symptoms of these reactions by their prescribers and should be told to seek medical attention immediately if they develop these symptoms. Pomalidomide must be discontinued for exfoliative or bullous rash, or if SJS, TEN or DRESS is suspected, and should not be resumed following discontinuation for these reactions. Patients with a prior history of serious allergic reactions associated with thalidomide or lenalidomide were excluded from clinical studies. Such patients may be at higher risk of hypersensitivity reactions and should not receive pomalidomide. Pomalidomide interruption or discontinuation should be considered for Grade 2-3 skin rash. Pomalidomide must be discontinued permanently for angioedema and anaphylactic reaction.

Dizziness and confusion

Dizziness and confusional state have been reported with pomalidomide. Patients must avoid situations where dizziness or confusion may be a problem and not to take other medicinal products that may cause dizziness or confusion without first seeking medical advice.

Interstitial lung disease (ILD)

ILD and related events, including cases of pneumonitis, have been observed with pomalidomide. Careful assessment of patients with an acute onset or unexplained worsening of pulmonary symptoms should be performed to exclude ILD. Pomalidomide should be interrupted pending investigation of these symptoms and if ILD is confirmed, appropriate treatment should be initiated. Pomalidomide should only be resumed after a thorough evaluation of the benefits and the risks.

Hepatic disorders

Markedly elevated levels of alanine aminotransferase and bilirubin have been observed in patients treated with pomalidomide (see section 4.8). There have also been cases of hepatitis that resulted in discontinuation of pomalidomide. Regular monitoring of liver function is recommended for the first 6 months of treatment with pomalidomide and as clinically indicated thereafter.

Infections

Reactivation of hepatitis B has been reported rarely in patients receiving pomalidomide in combination with dexamethasone who have previously been infected with the hepatitis B virus (HBV). Some of these cases have progressed to acute hepatic failure, resulting in discontinuation of pomalidomide. Hepatitis B virus status should be established before initiating treatment with pomalidomide. For patients who test positive for HBV infection, consultation with a physician with expertise in the treatment of hepatitis B is recommended. Caution should be exercised when pomalidomide in combination with dexamethasone is used in patients previously infected with HBV, including patients who are anti-HBc positive but HBsAg negative. These patients should be closely monitored for signs and symptoms of active HBV infection throughout therapy.

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)



46

If PML is suspected, further dosing must be suspended until PML has been excluded. If PML is confirmed, pomalidomide must be permanently discontinued.

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per capsule, i.e. essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pomalidomide is not anticipated to cause clinically relevant pharmacokinetic drug-drug interactions due to P450 isoenzyme inhibition or induction or transporter inhibition when co-administered with substrates of these enzymes or transporters. The potential for such drug-drug interactions, including the potential impact of pomalidomide on the pharmacokinetics of combined oral contraceptives, has not been evaluated clinically (see section 4.4 Teratogenicity).

Pomalidomide is partly metabolised by CYP1A2 and CYP3A4/5. It is also a substrate for P-glycoprotein. Co-administration of pomalidomide with the strong CYP3A4/5 and P-gp inhibitor ketoconazole, or the strong CYP3A4/5 inducer carbamazepine, had no clinically relevant effect on exposure to pomalidomide. Co-administration of the strong CYP1A2 inhibitor fluvoxamine with pomalidomide in the presence of ketoconazole, increased mean exposure to pomalidomide by 107% with a 90% confidence interval [91% to 124%] compared to pomalidomide plus ketoconazole. In a second study to evaluate the contribution of a CYP1A2 inhibitor alone to metabolism changes, co-administration of fluvoxamine alone with pomalidomide increased mean exposure to pomalidomide by 125% with a 90% confidence interval [98% to 157%] compared to pomalidomide alone. If strong inhibitors of CYP1A2 (e.g. ciprofloxacin, enoxacin and fluvoxamine) are co-administered with pomalidomide, reduce the dose of pomalidomide by 50%.

74

Co-administration of multiple doses of up to 4 mg pomalidomide with 20 mg to 40 mg dexamethasone (a weak to moderate inducer of several CYP enzymes including CYP3A) to patients with multiple myeloma had no effect on the pharmacokinetics of pomalidomide compared with pomalidomide administered alone.

The effect of dexamethasone on warfarin is unknown. Close monitoring of warfarin concentration is advised during treatment.

For information on other medicinal products given in combination with pomalidomide capsules, refer to the respective current SmPC.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential / Contraception in males and females

Women of childbearing potential should use effective method of contraception. If pregnancy occurs in a woman treated with pomalidomide, treatment must be stopped and the patient should be referred to a physician specialised or experienced in teratology for evaluation and advice. If pregnancy occurs in a partner of a male patient taking pomalidomide, it is recommended to refer the female partner to a physician specialised or experienced in teratology for evaluation and advice. Pomalidomide is present in human semen. As a precaution, all male patients taking pomalidomide should use condoms throughout treatment duration, during dose interruption and for 7 days after cessation of treatment if their partner is pregnant or of childbearing potential and has no contraception (see sections 4.3 and 4.4).

Pregnancy

A teratogenic effect of pomalidomide in humans is expected. Pomalidomide is contraindicated during pregnancy and in women of childbearing potential, except when all the conditions for pregnancy prevention have been met, see section 4.3 and section 4.4.

Breast-feeding

It is unknown whether pomalidomide is excreted in human milk. Pomalidomide was detected in milk of lactating rats following administration to the mother. Because of the potential for adverse reactions in breastfed infants from pomalidomide, a decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue the medicinal product, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of the therapy for the woman.

Fertility

Pomalidomide was found to impact negatively on fertility and be teratogenic in animals. Pomalidomide crossed the placenta and was detected in foetal blood following administration to pregnant rabbits, see section 5.3.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Pomalidomide has minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. Fatigue, depressed level of consciousness, confusion, and dizziness have been reported with the use of pomalidomide. If affected, patients should be instructed not to drive cars, use machines or perform hazardous tasks while being treated with pomalidomide.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile



75

- *Pomalidomide in combination with dexamethasone*

Adverse reactions tended to occur more frequently within the first 2 cycles of treatment with pomalidomide.

- *Pomalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone*

The adverse reactions observed in patients treated with pomalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone are listed in Table 7 by system organ class (SOC) and frequency for all adverse reactions and for Grade 3 or 4 adverse reactions.

Table 7. All Adverse Reactions (ADRs) reported in clinical trial MM-007 in patients treated with pomalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone.

System Organ Class/ Preferred Term	All Adverse Reactions /Frequency	Grade 3–4 Adverse Reactions /Frequency
---------------------------------------	----------------------------------	---



Infections and infestations	<u>Very Common</u> Pneumonia Bronchitis Upper respiratory tract infection Viral upper respiratory tract infection <u>Common</u> Sepsis Septic shock <i>Clostridium difficile</i> colitis Respiratory tract infection Lower respiratory tract infection Lung infection Influenza Bronchiolitis Urinary tract infection	<u>Very Common</u> Pneumonia <u>Common</u> Sepsis Septic shock <i>Clostridium difficile</i> colitis Bronchitis Upper respiratory tract infection Respiratory tract infection Lower respiratory tract infection Lung infection Influenza Bronchiolitis Urinary tract infection
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	<u>Common</u> Basal cell carcinoma	
Blood and lymphatic system disorders	<u>Very Common</u> Neutropenia Thrombocytopenia Leucopenia Anaemia <u>Common</u> Febrile neutropenia Lymphopenia	<u>Very Common</u> Neutropenia Thrombocytopenia Anaemia <u>Common</u> Febrile neutropenia Leucopenia Lymphopenia
Metabolism and nutrition disorders	<u>Very Common</u> Hypokalaemia Hyperglycaemia <u>Common</u> Hypomagnesaemia Hypocalcaemia Hypophosphataemia Hyperkalaemia Hypercalcaemia	<u>Common</u> Hypokalaemia Hyperglycaemia Hypomagnesaemia Hypocalcaemia Hypophosphataemia Hyperkalaemia Hypercalcaemia
Psychiatric disorders	<u>Very Common</u> Insomnia <u>Common</u> Depression	<u>Common</u> Depression Insomnia
Nervous system disorders	<u>Very Common</u> Peripheral sensory neuropathy Dizziness Tremor <u>Common</u> Syncope Peripheral sensorimotor neuropathy Paraesthesia Dysgeusia	<u>Common</u> Syncope Peripheral sensory neuropathy Peripheral sensorimotor neuropathy <u>Uncommon</u> Dizziness Tremor
Eye disorders	<u>Common</u> Cataract	<u>Common</u> Cataract
Cardiac disorders	<u>Common</u> Atrial fibrillation	<u>Common</u> Atrial fibrillation
Vascular disorders	<u>Common</u> Deep vein thrombosis Hypotension Hypertension	<u>Common</u> Hypotension Hypertension <u>Uncommon</u> Deep vein thrombosis



Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	<u>Very Common</u> Dyspnoea Cough <u>Common</u> Pulmonary embolism	<u>Common</u> Pulmonary embolism Dyspnoea
Gastrointestinal disorders	<u>Very Common</u> Diarrhoea Vomiting	<u>Common</u> Diarrhoea Vomiting
	Nausea Constipation <u>Common</u> Abdominal pain Abdominal pain upper Stomatitis Dry mouth Abdominal distension	Abdominal pain Constipation <u>Uncommon</u> Abdominal pain upper Stomatitis Nausea Abdominal distension
Skin and subcutaneous tissue disorders	<u>Common</u> Rash	<u>Common</u> Rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	<u>Very Common</u> Muscular weakness Back pain <u>Common</u> Bone pain Muscle spasms	<u>Common</u> Muscular weakness Back pain <u>Uncommon</u> Bone pain
Renal and urinary disorders	<u>Common</u> Acute kidney injury Chronic kidney injury Urinary retention	<u>Common</u> Acute kidney injury Chronic kidney injury Urinary retention
General disorders and administration site conditions	<u>Very Common</u> Fatigue Pyrexia Oedema peripheral <u>Common</u> Non-cardiac chest pain Oedema	<u>Common</u> Fatigue Pyrexia Non-cardiac chest pain Oedema peripheral Oedema
Investigations	<u>Common</u> Alanine aminotransferase increased Weight decreased	<u>Common</u> Weight decreased <u>Uncommon</u> Alanine aminotransferase increased
Injury, poisoning and procedural complications	<u>Common</u> Fall	<u>Uncommon</u> Fall

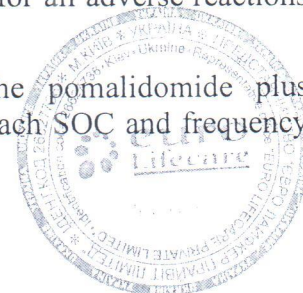
Tabulated list of adverse reactions

• *Pomalidomide in combination with dexamethasone*

In randomised study CC-4047-MM-003, 302 patients with relapsed and refractory multiple myeloma were exposed to 4 mg pomalidomide administered once daily for 21 days of each 28-day cycle in combination with a weekly low dose of dexamethasone.

The adverse reactions observed in patients treated with pomalidomide plus dexamethasone are listed below in Table 8 by system organ class (SOC) and frequency for all adverse reactions (ADRs) and for Grade 3 or 4 adverse reactions.

The frequencies of adverse reactions are those reported in the pomalidomide plus dexamethasone arm of study CC-4047-MM-003 (n = 302). Within each SOC and frequency



grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. Frequencies are defined in accordance with current guidance, as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) and uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$).

Table 8. ADRs reported in clinical study MM-003 in patients treated with pomalidomide in combination with dexamethasone.

System Organ Class/ Preferred Term	All ADRs/Frequency	Grade 3–4 ADRs/Frequency
Infections and infestations	<u>Very Common</u> Pneumonia (bacterial, viral and fungal infections, including opportunistic infections) <u>Common</u> Neutropenic sepsis Bronchopneumonia Bronchitis Respiratory tract infection Upper respiratory tract infection Nasopharyngitis Herpes zoster	<u>Common</u> Neutropenic sepsis Pneumonia (bacterial, viral and fungal infections, including opportunistic infections) Bronchopneumonia Respiratory tract infection Upper respiratory tract infection <u>Uncommon</u> Bronchitis Herpes zoster
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	<u>Uncommon</u> Basal cell carcinoma of the skin, Squamous cell carcinoma of the skin	<u>Uncommon</u> Basal cell carcinoma of the skin, Squamous cell carcinoma of the skin
Blood and lymphatic system disorders	<u>Very Common</u> Neutropenia Thrombocytopenia Leucopenia Anaemia <u>Common</u> Febrile neutropenia	<u>Very Common</u> Neutropenia Thrombocytopenia Anaemia <u>Common</u> Febrile neutropenia Leucopenia
Metabolism and nutrition disorders	<u>Very Common</u> Decreased appetite <u>Common</u> Hyperkalaemia Hyponatraemia	<u>Common</u> Hyperkalaemia Hyponatraemia <u>Uncommon</u> Decreased appetite
Psychiatric disorders	<u>Common</u> Confusional state	<u>Common</u> Confusional state
Nervous system disorders	<u>Common</u> Depressed level of consciousness Peripheral sensory neuropathy Dizziness Tremor	<u>Common</u> Depressed level of consciousness <u>Uncommon</u> Peripheral sensory neuropathy Dizziness Tremor
Ear and labyrinth disorders	<u>Common</u> Vertigo	<u>Common</u> Vertigo
Vascular disorders	<u>Common</u> Deep vein thrombosis	<u>Uncommon</u> Deep vein thrombosis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	<u>Very Common</u> Dyspnoea Cough <u>Common</u> Pulmonary embolism	<u>Common</u> Dyspnoea <u>Uncommon</u> Pulmonary embolism Cough



Gastrointestinal disorders	<u>Very Common</u> Diarrhoea Nausea Constipation <u>Common</u> Vomiting Gastrointestinal haemorrhage	<u>Common</u> Diarrhoea Vomiting Constipation <u>Uncommon</u> Nausea Gastrointestinal haemorrhage
Hepatobiliary disorders	<u>Uncommon</u> Hyperbilirubinaemia	<u>Uncommon</u> Hyperbilirubinaemia
Skin and subcutaneous tissue disorders	<u>Common</u> Rash Pruritus	<u>Common</u> Rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	<u>Very Common</u> Bone pain Muscle spasms	<u>Common</u> Bone pain <u>Uncommon</u> Muscle spasms
Renal and urinary disorders	<u>Common</u> Renal failure Urinary retention	<u>Common</u> Renal failure <u>Uncommon</u> Urinary retention
Reproductive system and breast disorders	<u>Common</u> Pelvic pain	<u>Common</u> Pelvic pain
General disorders and administration site conditions	<u>Very Common</u> Fatigue Pyrexia Oedema peripheral	<u>Common</u> Fatigue Pyrexia Oedema peripheral
Investigations	<u>Common</u> Neutrophil count decreased White blood cell count decreased Platelet count decreased Alanine aminotransferase increased	<u>Common</u> Neutrophil count decreased White blood cell count decreased Platelet count decreased Alanine aminotransferase increased

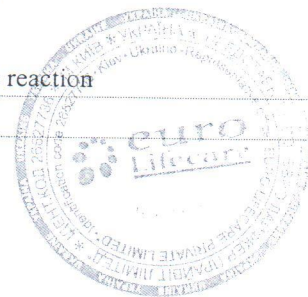
Tabulated list of post-marketing adverse reactions

In addition to the above adverse reactions identified from the pivotal clinical trials, the following Table 9 is derived from data gathered from post-marketing surveillance.

Frequencies are defined in accordance with current guidance, as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) and not known (frequency cannot be determined).

Table 9. ADRs reported in post-marketing use in patients treated with pomalidomide.

System Organ Class/ Preferred Term	All Adverse Reactions /Frequency	Grade 3–4 Adverse Reactions /Frequency
Infections and infestations	<u>Not Known</u> Hepatitis B reactivation	<u>Not Known</u> Hepatitis B reactivation
Blood and lymphatic system disorders	<u>Common</u> Pancytopenia	<u>Common</u> Pancytopenia
Immune system disorders	<u>Common</u> Angioedema Urticaria <u>Not Known</u> Anaphylactic reaction	<u>Uncommon</u> Angioedema Urticaria <u>Not Known</u> Anaphylactic reaction
Endocrine disorders	<u>Uncommon</u>	



	Hypothyroidism	
Metabolism and nutrition disorders	<u>Common</u> Hyperuricaemia <u>Uncommon</u> Tumour lysis syndrome	<u>Common</u> Hyperuricaemia <u>Uncommon</u> Tumour lysis syndrome
Nervous system disorders	<u>Common</u> Intracranial haemorrhage <u>Uncommon</u> Cerebrovascular accident	<u>Uncommon</u> Cerebrovascular accident Intracranial haemorrhage
Cardiac disorders	<u>Common</u> Cardiac failure Atrial fibrillation Myocardial infarction	<u>Common</u> Cardiac failure Atrial fibrillation <u>Uncommon</u> Myocardial infarction
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	<u>Common</u> Epistaxis Interstitial lung disease	<u>Uncommon</u> Epistaxis Interstitial lung disease
Hepatobiliary disorders	<u>Uncommon</u> Hepatitis	
Skin and subcutaneous tissue disorders	<u>Not Known</u> Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Toxic Epidermal Necrolysis Stevens-Johnson Syndrome	<u>Not Known</u> Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Toxic Epidermal Necrolysis Stevens-Johnson Syndrome
Investigations	<u>Common</u> Blood uric acid increased	<u>Uncommon</u> Blood uric acid increased

Description of selected adverse reactions

Teratogenicity

Pomalidomide is structurally related to thalidomide. Thalidomide is a known human teratogenic active substance that causes severe life-threatening birth defects. Pomalidomide was found to be teratogenic in both rats and rabbits when administered during the period of major organogenesis (see sections 4.6 and 5.3). If pomalidomide is taken during pregnancy, a teratogenic effect of pomalidomide in humans is expected (see section 4.4).

Neutropenia and thrombocytopenia

In patients receiving combination therapy with pomalidomide in clinical studies, neutropenia occurred in up to 46.8% of patients (41.7% Grade 3 or 4). Neutropenia did not lead to pomalidomide discontinuation in any patient and was infrequently serious.

Febrile neutropenia (FN) was reported in 3.2-6.7% of patients and was serious in 1.8-4.0% of patients (see section 4.2 and 4.4).

In patients receiving combination therapy with pomalidomide in clinical studies, thrombocytopenia occurred in 27.0-36.7% of patients. Thrombocytopenia was Grade 3 or 4 in 20.7-27.3% of patients, led to pomalidomide discontinuation in 0.7% of patients and was serious in 0.4-1.7% of patients (see sections 4.2 and 4.4).

Neutropenia and thrombocytopenia tended to occur more frequently within the first 2 cycles of treatment with pomalidomide.

Infection



Infection was the most common non haematological toxicity.

In patients receiving combination therapy with pomalidomide in clinical studies, infection occurred in 55.0-80.2% of patients (24.0-30.9% Grade 3 or 4). Upper respiratory tract infection and pneumonia were the most frequently occurring infections. Fatal infections (Grade 5) occurred in 2.7-4.0% of patients. Infections led to pomalidomide discontinuation in 2.0-2.9% of patients.

Thromboembolic events

Prophylaxis with acetylsalicylic acid (and other anticoagulants in high risk patients) was mandatory for all patients in clinical studies. Anticoagulation therapy (unless contraindicated) is recommended (see section 4.4).

In patients receiving combination therapy with pomalidomide in clinical studies, venous thromboembolic events (VTE) occurred in 3.3-11.5% of patients (1.3-5.4% Grade 3 or 4). VTE was reported as serious in 1.7-4.3% of patients, no fatal reactions were reported, and VTE was associated with pomalidomide discontinuation in up to 1.8% of patients.

Peripheral neuropathy

• Pomalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone

Patients with ongoing peripheral neuropathy $\geq$ Grade 2 with pain within 14 days prior to randomisation were excluded from clinical trials. Peripheral neuropathy occurred in 55.4 % of patients (10.8% Grade 3; 0.7% Grade 4). Exposure-adjusted rates were comparable across treatment arms. Approximately 30% of the patients experiencing peripheral neuropathy had a history of neuropathy at baseline. Peripheral neuropathy led to discontinuation of bortezomib in approximately 12.9% of patients, pomalidomide in 1.8% and dexamethasone in 2.2 - 8.9% of patients, respectively. Refer also to the bortezomib SmPC.

• Pomalidomide in combination with dexamethasone

Patients with ongoing peripheral neuropathy $\geq$ Grade 2 were excluded from clinical studies. Peripheral neuropathy occurred in 12.3% of patients (1.0% Grade 3 or 4). No peripheral neuropathy reactions were reported as serious, and peripheral neuropathy led to dose discontinuation in 0.3% of patients (see section 4.4).

Haemorrhage

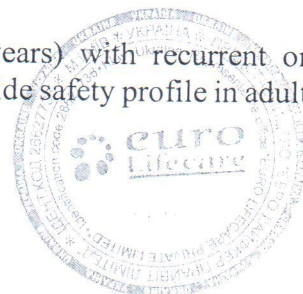
Haemorrhagic disorders have been reported with pomalidomide, especially in patients with risk factors such as concomitant medicinal products that increase susceptibility to bleeding. Haemorrhagic events have included epistaxis, intracranial haemorrhage and gastrointestinal haemorrhage.

Allergic reactions and severe skin reactions

Angioedema, anaphylactic reaction and severe cutaneous reactions including SJS, TEN and DRESS have been reported with the use of pomalidomide. Patients with a history of severe rash associated with lenalidomide or thalidomide should not receive pomalidomide (see section 4.4).

Paediatric population

Adverse reactions reported in paediatric patients (aged 4 to 18 years) with recurrent or progressive brain tumours were consistent with the known pomalidomide safety profile in adult patients (see section 5.1).



Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme Website: www.mhra.gov.uk/yellowcard or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

4.9 Overdose

Pomalidomide doses as high as 50 mg as a single dose in healthy volunteers, and 10 mg as once-daily multiple doses in multiple myeloma patients have been studied without reported serious adverse reactions related to overdose. In studies, pomalidomide was found to be removed by haemodialysis.

In the event of overdose, supportive care is advised.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, Other immunosuppressants, ATC code: L04AX06

Mechanism of action

Pomalidomide has direct anti-myeloma tumoricidal activity, immunomodulatory activities and inhibits stromal cell support for multiple myeloma tumour cell growth. Specifically, pomalidomide inhibits proliferation and induces apoptosis of haematopoietic tumour cells. Additionally, pomalidomide inhibits the proliferation of lenalidomide-resistant multiple myeloma cell lines and synergises with dexamethasone in both lenalidomide-sensitive and lenalidomide-resistant cell lines to induce tumour cell apoptosis. Pomalidomide enhances T cell- and natural killer (NK) cell-mediated immunity and inhibits production of pro-inflammatory cytokines (e.g., TNF- α and IL-6) by monocytes. Pomalidomide also inhibits angiogenesis by blocking the migration and adhesion of endothelial cells.

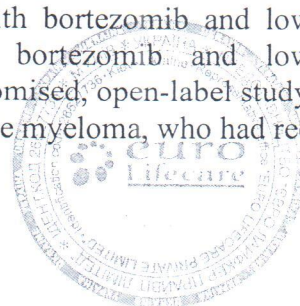
Pomalidomide binds directly to the protein cereblon (CRBN), which is part of an E3 ligase complex that includes deoxyribonucleic acid (DNA) damage-binding protein 1 (DDB1), cullin 4 (CUL4), and regulator of cullins-1 (Roc1), and can inhibit the auto-ubiquitination of CRBN within the complex. E3 ubiquitin ligases are responsible for the poly-ubiquitination of a variety of substrate proteins, and may partially explain the pleiotropic cellular effects observed with pomalidomide treatment.

In the presence of pomalidomide *in vitro*, substrate proteins Aiolos and Ikaros are targeted for ubiquitination and subsequent degradation leading to direct cytotoxic and immunomodulatory effects. *In vivo*, pomalidomide therapy led to reduction in the levels of Ikaros in patients with relapsed lenalidomide-refractory multiple myeloma.

Clinical efficacy and safety

• Pomalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone

The efficacy and safety of pomalidomide in combination with bortezomib and low-dose dexamethasone (Pom+Btz+LD-Dex) was compared with bortezomib and low-dose dexamethasone (Btz+LD-Dex) in a Phase III multi-centre, randomised, open-label study (CC-4047-MM-007), in previously treated adult patients with multiple myeloma, who had received



at least one prior regimen, including lenalidomide and have demonstrated disease progression on or after the last therapy. A total of 559 patients were enrolled and randomised in the study: 281 in the Pom+Btz+LD-Dex arm and 278 in the Btz+LD-Dex arm. 54% of patients were male with median age for the overall population of 68 years (min, max: 27, 89 years). Approximately 70% of patients were refractory to lenalidomide (71.2% in Pom+Btz+LD-Dex, 68.7 % in Btz+LD-Dex). Approximately 40% of patients were in 1st relapse and approximately 73% of patients received bortezomib as prior treatment.

Patients in the Pom+Btz+LD-Dex arm were administered 4 mg pomalidomide orally on Days 1 to 14 of each 21-day cycle. Bortezomib (1.3 mg/m²/dose) was administered to patients in both study arms on Days 1, 4, 8 and 11 of a 21-day cycle for Cycles 1 to 8; and on Days 1 and 8 of a 21-day cycle for Cycles 9 and onwards. Low-dose dexamethasone (20 mg/day [$\leq$ 75 years old] or 10 mg/day [$>$ 75 years old]) was administered to patients in both study arms on Days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 and 12 of a 21-day cycle for Cycles 1 to 8; and on Days 1, 2, 8 and 9 of each subsequent 21-day cycle from Cycles 9 onwards. Doses were reduced and treatment was temporarily interrupted or stopped as needed to manage toxicity (see section 4.2).

The primary efficacy endpoint was Progression Free Survival (PFS) assessed by an Independent Response Adjudication Committee (IRAC) according to the IMWG criteria using the intent to treat population (ITT). After a median follow-up of 15.9 months, median PFS time was 11.20 months (95% CI: 9.66, 13.73) in the Pom+Btz+LD-Dex arm. In the Btz+LD-Dex arm, median PFS time was 7.1 months (95% CI: 5.88, 8.48).

Summary of overall efficacy data are presented in Table 10 using a cut-off date of 26 Oct 2017. Kaplan-Meier curve for PFS for the ITT population is provided in Figure 1.

Table 10. Summary of overall efficacy data

	Pom+Btz+LD-Dex (N = 281)	Btz+LD-Dex (N = 278)
PFS (months)		
Median ^a time (95% CI) ^b	11.20 (9.66, 13.73)	7.10 (5.88, 8.48)
HR ^c (95% CI), p-value ^d	0.61 (0.49, 0.77), <0.0001	
ORR, n (%)	82.2 %	50.0%
sCR	9 (3.2)	2 (0.7)
CR	35 (12.5)	9 (3.2)
VGPR	104 (37.0)	40 (14.4)
PR	83 (29.5)	88 (31.7)
OR (95% CI) ^e , p-value ^f	5.02 (3.35, 7.52), <0.001	
DoR (months)		
Median ^a time (95% CI) ^b	13.7 (10.94, 18.10)	10.94 (8.11, 14.78)
HR ^c (95% CI)	0.76 (0.56, 1.02)	

Btz = bortezomib; CI = Confidence interval; CR = Complete response; DoR = Duration of response; HR = Hazard Ratio; LD-Dex = low-dose dexamethasone; OR = Odds ratio; ORR = Overall response rate; PFS = Progression free survival; POM = pomalidomide; PR = Partial Response; sCR = Stringent complete response VGPR = Very good partial response.

^a The median is based on the Kaplan-Meier estimate.

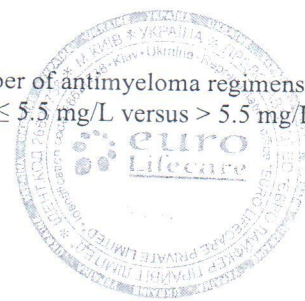
^b 95% CI about the median.

^c Based on Cox proportional hazards model.

^d The p-value is based on a stratified log-rank test.

^e Odds ratio is for Pom+Btz+LD-Dex:Btz+LD-Dex.

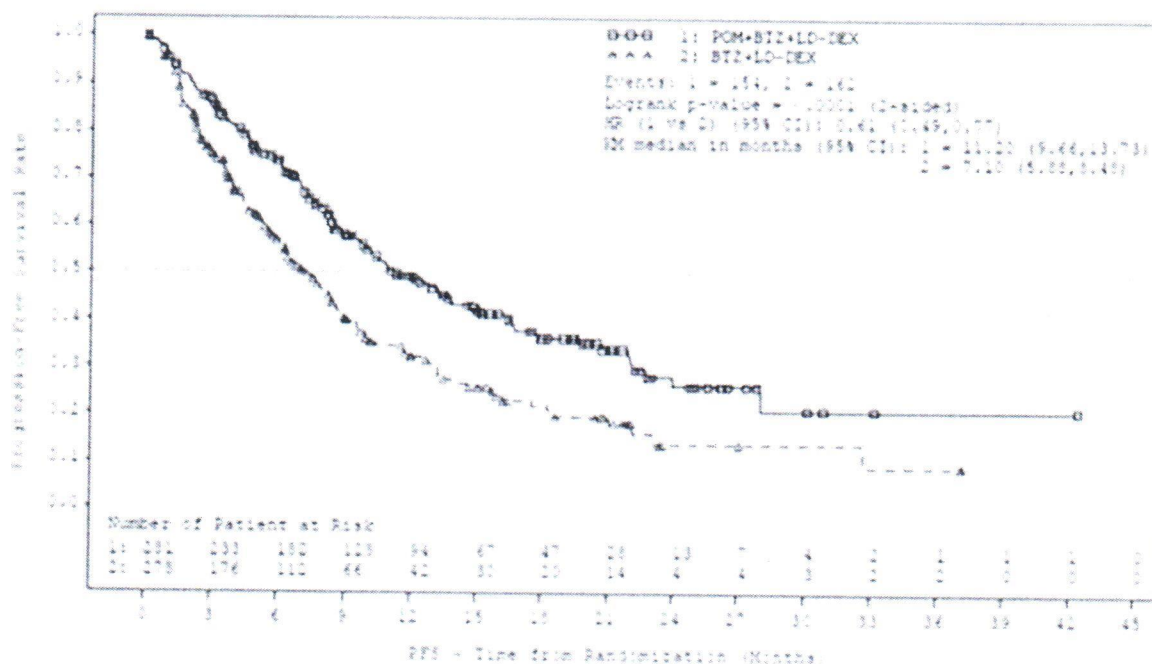
^f The p-value is based on a CMH test, stratified by age ($\leq$ 75 vs $>$ 75), Prior number of antineoplastic regimens (1 vs $>$ 1), and Beta-2 microglobulin at screening ($<$ 3.5 mg/L versus $\geq$ 3.5 mg/L — $\leq$ 5.5 mg/L versus $>$ 5.5 mg/L).



The median duration of treatment was 8.8 months (12 treatment cycles) in the Pom+Btz+LD-Dex arm and 4.9 months (7 treatment cycles) in the Btz+LD-Dex arm.

The PFS advantage was more pronounced in patients who received only one prior line of therapy. In patients who received 1 prior antimyeloma line, median PFS time was 20.73 months (95% CI: 15.11, 27.99) in the Pom + Btz + LD-Dex arm and 11.63 months (95% CI: 7.52, 15.74) in the Btz + LD-Dex arm. A 46% risk reduction was observed with Pom + Btz + LD-Dex treatment (HR = 0.54, 95% CI: 0.36, 0.82).

Figure 1. Progression Free Survival Based on IRAC Review of Response by IMWG Criteria (Stratified Log Rank Test) (ITT Population).



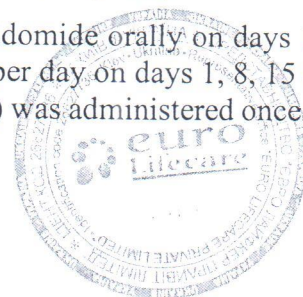
Data cutoff: 26 Oct 2017

As per an interim analysis for Overall Survival (OS), using a cut-off of 15 September 2018 (median follow-up period of 26.2 months), median OS time from Kaplan-Meier estimates was 40.5 months for the Pom + Btz + LD-Dex arm and 30.5 months for the Btz + LD-Dex arm; HR = 0.91, 95% CI: 0.70, 1.18, with an overall event rate of 43.3%.

• Pomalidomide in combination with dexamethasone

The efficacy and safety of pomalidomide in combination with dexamethasone were evaluated in a Phase III multi-centre, randomised, open-label study (CC-4047-MM-003), where pomalidomide plus low-dose dexamethasone therapy (Pom+LD-Dex) was compared to high-dose dexamethasone alone (HD-Dex) in previously treated adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, who have received at least two prior treatment regimens, including both lenalidomide and bortezomib, and have demonstrated disease progression on the last therapy. A total of 455 patients were enrolled in the study: 302 in the Pom+LD-Dex arm and 153 in the HD-Dex arm. The majority of patients were male (59%) and white (79%); the median age for the overall population was 64 years (min, max: 35, 87 years).

Patients in the Pom+LD-Dex arm were administered 4 mg pomalidomide orally on days 1 to 21 of each 28-day cycle. LD-Dex (40 mg) was administered once per day on days 1, 8, 15 and 22 of a 28-day cycle. For the HD-Dex arm, dexamethasone (40 mg) was administered once per



day on days 1 through 4, 9 through 12, and 17 through 20 of a 28-day cycle. Patients > 75 years of age started treatment with 20 mg dexamethasone. Treatment continued until patients had disease progression.

The primary efficacy endpoint was progression free survival by International Myeloma Working Group (IMWG criteria). For the intention to treat (ITT) population, median PFS time by Independent Review Adjudication Committee (IRAC) review based on IMWG criteria was 15.7 weeks (95% CI: 13.0, 20.1) in the Pom + LD-Dex arm; the estimated 26-week event-free survival rate was 35.99% ($\pm 3.46\%$). In the HD-Dex arm, median PFS time was 8.0 weeks (95% CI: 7.0, 9.0); the estimated 26-week event-free survival rate was 12.15% ($\pm 3.63\%$).

PFS was evaluated in several relevant subgroups: gender, race, ECOG performance status, stratification factors (age, disease population, prior anti-myeloma therapies [2, > 2]), selected parameters of prognostic significance (baseline beta-2 microglobulin level, baseline albumin levels, baseline renal impairment, and cytogenetic risk), and exposure and refractoriness to prior anti-myeloma therapies. Regardless of the subgroup evaluated, PFS was generally consistent with that observed in the ITT population for both treatment groups.

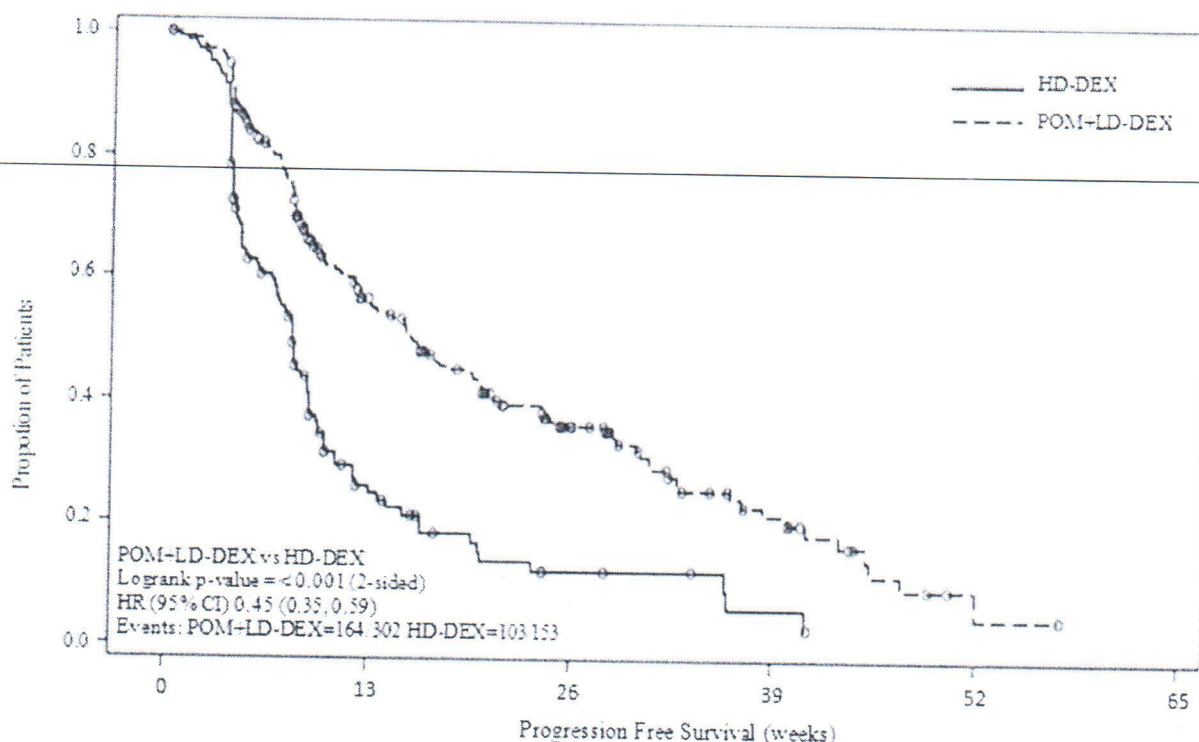
PFS is summarised in Table 11 for the ITT population. Kaplan-Meier curve for PFS for the ITT population is provided in Figure 2.

Table 11. Progression Free Survival Time by IRAC Review Based on IMWG Criteria (Stratified Log Rank Test) (ITT Population)

	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
Progression free survival (PFS), N	302 (100.0)	153 (100.0)
Censored, n (%)	138 (45.7)	50 (32.7)
Progressed/Died, n (%)	164 (54.3)	103 (67.3)
Progression Free Survival Time (weeks)		
Median ^a	15.7	8.0
Two sided 95% CI ^b	[13.0, 20.1]	[7.0, 9.0]
Hazard Ratio (Pom+LD-Dex:HD-Dex) 2-Sided 95% CI ^c	0.45 [0.35,0.59]	
Log-Rank Test Two sided P-Value ^d	<0.001	
Note: CI=Confidence interval; IRAC=Independent Review Adjudication Committee; NE = Not Estimable.		
^a The median is based on Kaplan-Meier estimate.		
^b 95% confidence interval about the median progression free survival time.		
^c Based on Cox proportional hazards model comparing the hazard functions associated with treatment groups, stratified by age		
(<75 vs >75),diseases population (refractory to both lenalidomide and bortezomib vs not refractory to both active substances), and prior number of anti myeloma therapy (=2 vs >2).		
^d The p-value is based on a stratified log-rank test with the same stratification factors as the above Cox model.		
Data cutoff: 07 Sep 2012		



Figure 2. Progression Free Survival Based on IRAC Review of Response by IMWG Criteria (Stratified Log Rank Test) (ITT Population)



Data cutoff: 07 Sep 2012

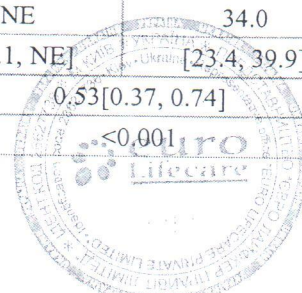
Overall Survival was the key secondary study endpoint. A total of 226 (74.8%) of the Pom + LD-Dex patients and 95 (62.1%) of the HD-Dex patients were alive as of the cutoff date (07 Sep 2012). Median OS time from Kaplan-Meier estimates has not been reached for the Pom + LD-Dex, but would be expected to be at least 48 weeks, which is the lower boundary of the 95% CI. Median OS time for the HD-Dex arm was 34 weeks (95% CI: 23.4, 39.9). The 1-year event free rate was 52.6% ($\pm 5.72\%$) for the Pom + LD-Dex arm and 28.4% ($\pm 7.51\%$) for the HD-Dex arm. The difference in OS between the two treatment arms was statistically significant ($p < 0.001$).

Overall survival is summarised in Table 12 for the ITT population. Kaplan-Meier curve for OS for the ITT population is provided in Figure 3.

Based on the results of both PFS and OS endpoints, the Data Monitoring Committee established for this study recommended that the study be completed and patients in the HD-Dex arm be crossed over to the Pom + LD-Dex arm.

Table 12. Overall Survival: ITT Population

	Statistics	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
	N	302 (100.0)	153 (100.0)
Censored	n (%)	226 (74.8)	95 (62.1)
Died	n (%)	76 (25.2)	58 (37.9)
Survival Time (weeks)	Median ^a	NE	34.0
	Two sided 95% CI ^b	[48.1, NE]	[23.4, 39.9]
Hazard Ratio (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [Two sided 95% CI ^c]		0.53[0.37, 0.74]	
Log-Rank Test Two sided P-Value ^d		<0.001	



Note: CI=Confidence interval. NE = Not Estimable.

^a The median is based on Kaplan-Meier estimate.

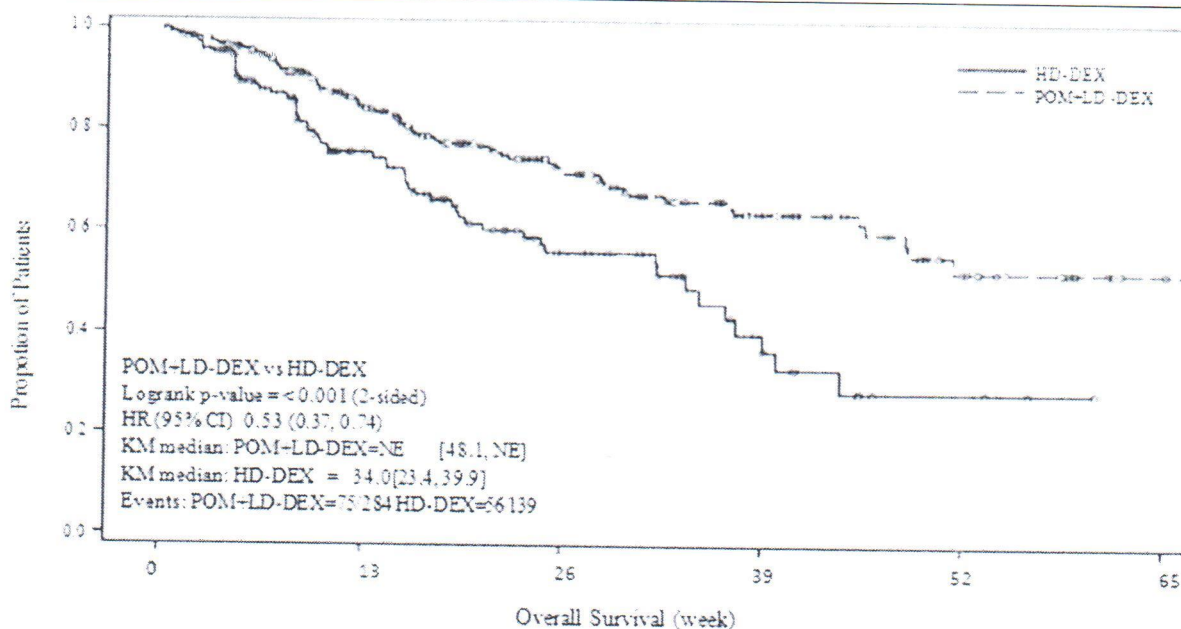
^b 95% confidence interval about the median overall survival time.

^c Based on Cox proportional hazards model comparing the hazard functions associated with treatment groups.

^d The p-value is based on an unstratified log-rank test.

Data cutoff: 07 Sep 2012

Figure 3. Kaplan-Meier Curve of Overall Survival (ITT Population)



cutoff: 07 Sep 2012

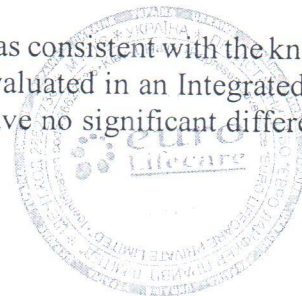
• Paediatric population

In a Phase 1 single-arm, open-label, dose escalation study, the maximum tolerated dose (MTD) and/or recommended Phase 2 dose (RP2D) of pomalidomide in paediatric patients was determined to be 2.6 mg/m²/day administered orally on Day 1 to Day 21 of a repeated 28-day cycle.

Efficacy was not demonstrated in a Phase 2 multi-centre, open-label, parallel-group study conducted in 52 pomalidomide-treated paediatric patients, aged 4 to 18 years with recurrent or progressive high-grade glioma, medulloblastoma, ependymoma or diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) with primary location in the central nervous system (CNS).

In the Phase 2 study, two patients in the high-grade glioma group (N=19) achieved a response as defined by protocol; one of these patients achieved a partial response (PR) and the other patient achieved a long term stable disease (SD), which resulted in an objective response (OR) and long-term SD rate of 10.5% (95% CI: 1.3, 33.1). One patient in the ependymoma group (N=9) achieved a long-term SD which resulted in an OR and long-term SD rate of 11.1% (95% CI: 0.3, 48.2). No confirmed OR or long-term SD was observed in any of the evaluable patients in either the diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) group (N=9) or medulloblastoma group (N=9). None of the 4 parallel groups assessed in this Phase 2 study met the primary endpoint of objective response or long-term stable disease rate.

The overall safety profile of pomalidomide in paediatric patients was consistent with the known safety profile in adults. Pharmacokinetic (PK) parameters were evaluated in an Integrated PK Analysis of the Phase 1 and Phase 2 studies and were found to have no significant difference to those observed in adult patients (see section 5.2).



5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Pomalidomide is absorbed with a maximum plasma concentration (C_{max}) occurring between 2 and 3 hours and is at least 73% absorbed following administration of single oral dose. The systemic exposure (AUC) of pomalidomide increases in an approximately linear and dose proportional manner. Following multiple doses, pomalidomide has an accumulation ratio of 27 to 31% on AUC.

Coadministration with a high-fat and high-calorie meal slows the rate of absorption, decreasing mean plasma C_{max} by approximately 27%, but has minimal effect on the overall extent of absorption with an 8% decrease in mean AUC. Therefore, pomalidomide can be administered without regard to food intake.

Distribution

Pomalidomide has a mean apparent volume of distribution (V_d/F) between 62 and 138 L at steady state. Pomalidomide is distributed in semen of healthy subjects at a concentration of approximately 67% of plasma level at 4 hours post-dose (approximately T_{max}) after 4 days of once daily dosing at 2 mg. *In vitro* binding of pomalidomide enantiomers to proteins in human plasma ranges from 12% to 44% and is not concentration dependent.

Biotransformation

Pomalidomide is the major circulating component (approximately 70% of plasma radioactivity) *in vivo* in healthy subjects who received a single oral dose of [^{14}C]-pomalidomide (2 mg). No metabolites were present at >10% relative to parent or total radioactivity in plasma.

The predominant metabolic pathways of excreted radioactivity are hydroxylation with subsequent glucuronidation, or hydrolysis. *In vitro*, CYP1A2 and CYP3A4 were identified as the primary enzymes involved in the CYP-mediated hydroxylation of pomalidomide, with additional minor contributions from CYP2C19 and CYP2D6. Pomalidomide is also a substrate of P-glycoprotein *in vitro*. Co-administration of pomalidomide with the strong CYP3A4/5 and P-gp inhibitor ketoconazole, or the strong CYP3A4/5 inducer carbamazepine, had no clinically relevant effect on exposure to pomalidomide. Co-administration of the strong CYP1A2 inhibitor fluvoxamine with pomalidomide in the presence of ketoconazole, increased mean exposure to pomalidomide by 107% with a 90% confidence interval [91% to 124%] compared to pomalidomide plus ketoconazole. In a second study to evaluate the contribution of a CYP1A2 inhibitor alone to metabolism changes, co-administration of fluvoxamine alone with pomalidomide increased mean exposure to pomalidomide by 125% with a 90% confidence interval [98% to 157%] compared to pomalidomide alone. If strong inhibitors of CYP1A2 (e.g. ciprofloxacin, enoxacin and fluvoxamine) are co-administered with pomalidomide, reduce the dose of pomalidomide to 50%. Administration of pomalidomide in smokers, with smoking tobacco known to induce the CYP1A2 isoform, had no clinically relevant effect on exposure to pomalidomide compared to that exposure to pomalidomide observed in non-smokers.

Based on *in vitro* data, pomalidomide is not an inhibitor or inducer of cytochrome P-450 isoenzymes, and does not inhibit any drug transporters that were studied. Clinically relevant drug-drug interactions are not anticipated when pomalidomide is coadministered with substrates of these pathways.

Elimination



80

Pomalidomide is eliminated with a median plasma half-life of approximately 9.5 hours in healthy subjects and approximately 7.5 hours in patients with multiple myeloma. Pomalidomide has a mean total body clearance (CL/F) of approximately 7-10 L/hr.

Following a single oral administration of [^{14}C] -pomalidomide (2 mg) to healthy subjects, approximately 73% and 15% of the radioactive dose was eliminated in urine and faeces, respectively, with approximately 2% and 8% of the dosed radiocarbon eliminated as pomalidomide in urine and faeces.

Pomalidomide is extensively metabolised prior to excretion, with the resulting metabolites eliminated primarily in the urine. The 3 predominant metabolites in urine (formed via hydrolysis or hydroxylation with subsequent glucuronidation) account for approximately 23%, 17%, and 12%, respectively, of the dose in the urine.

CYP dependent metabolites account for approximately 43% of the total excreted radioactivity, while non-CYP dependent hydrolytic metabolites account for 25%, and excretion of unchanged pomalidomide accounted for 10% (2% in urine and 8% in faeces).

Population Pharmacokinetics (PK)

Based on population PK analysis using a two-compartment model, healthy subjects and MM patients had comparable apparent clearance (CL/F) and apparent central volume of distribution (V_2/F). In peripheral tissues, pomalidomide was preferentially taken up by tumours with apparent peripheral distribution clearance (Q/F) and apparent peripheral volume of distribution (V_3/F) 3.7-fold and 8-fold higher, respectively, than that of healthy subjects.

Paediatric population

Following a single oral dose of pomalidomide in children and young adults with recurrent or progressive primary brain tumour, the median $T_{\max}$ was 2 to 4 hours post-dose and corresponded to geometric mean $C_{\max}$ (CV%) values of 74.8 (59.4%), 79.2 (51.7%), and 104 (18.3%) ng/mL at the 1.9, 2.6, and 3.4 mg/m² dose levels, respectively. AUC₀₋₂₄ and AUC_{0-inf} followed similar trends, with total exposure in the range of approximately 700 to 800 h•ng/mL at the lower 2 doses, and approximately 1200 h•ng/mL at the high dose. Estimates of half-life were in the range of approximately 5 to 7 hours.

There were no clear trends attributable to stratification by age and steroid use at the MTD.

Overall, data suggest that AUC increased nearly proportional to the increase in pomalidomide dose, while the increase in $C_{\max}$ was generally less than proportional.

The pharmacokinetics of pomalidomide following oral administration dose levels of 1.9 mg/m²/day to 3.4 mg/m²/day were determined in 70 patients with ages from 4 to 20 years in an integrated analysis of a Phase 1 and Phase 2 study in recurrent or progressive paediatric brain tumours. Pomalidomide concentration-time profiles were adequately described with a one compartment PK model with first-order absorption and elimination. Pomalidomide exhibited linear and time-invariant PK with moderate variability. The typical values of CL/F, V_c/F , K_a , lag time of pomalidomide were 3.94 L/h, 43.0 L, 1.45 h⁻¹ and 0.454 h respectively. The terminal elimination half-life of pomalidomide was 7.33 hours. Except for body surface area (BSA), none of the tested covariates including age and sex had effect on pomalidomide PK. Although BSA was identified as a statistically significant covariate of pomalidomide CL/F and V_c/F , the impact of BSA on exposure parameters was not deemed clinically relevant.

In general, there is no significant difference of pomalidomide PK between children and adult patients.



Elderly

Based on population pharmacokinetic analyses in healthy subjects and multiple myeloma patients, no significant influence of age (19-83 years) on oral clearance of pomalidomide was observed. In clinical studies, no dose adjustment was required in elderly (> 65 years) patients exposed to pomalidomide (see section 4.2).

Renal impairment

Population pharmacokinetic analyses showed that the pomalidomide pharmacokinetic parameters were not remarkably affected in renally impaired patients (defined by creatinine clearance or estimated glomerular filtration rate [eGFR]) compared to patients with normal renal function ($\text{CrCl} \geq 60 \text{ mL/minute}$). Mean normalised AUC exposure to pomalidomide was 98.2% with a 90% confidence interval [77.4% to 120.6%] in moderate renal impairment patients ($\text{eGFR} \geq 30$ to $\leq 45 \text{ mL/minute/1.73 m}^2$) compared to patients with normal renal function. Mean normalised AUC exposure to pomalidomide was 100.2% with a 90% confidence interval [79.7% to 127.0%] in severe renal impairment patients not requiring dialysis ($\text{CrCl} < 30$ or $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/minute/1.73 m}^2$) compared to patients with normal renal function. Mean normalised AUC exposure to pomalidomide increased by 35.8% with a 90% CI [7.5% to 70.0%] in severe renal impairment patients requiring dialysis ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/minute}$ requiring dialysis) compared to patients with normal renal function. The mean changes in exposure to pomalidomide in each of these renal impairment groups are not of a magnitude that requires dosage adjustments.

Hepatic impairment

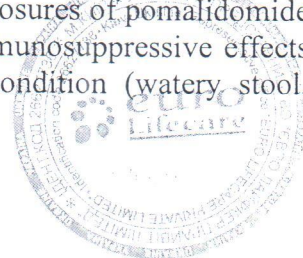
The pharmacokinetic parameters were modestly changed in hepatically impaired patients (defined by Child-Pugh criteria) compared to healthy subjects. Mean exposure to pomalidomide increased by 51% with a 90% confidence interval [9% to 110%] in mildly hepatically impaired patients compared to healthy subjects. Mean exposure to pomalidomide increased by 58% with a 90% confidence interval [13% to 119%] in moderately hepatically impaired patients compared to healthy subjects. Mean exposure to pomalidomide increased by 72% with a 90% confidence interval [24% to 138%] in severely hepatically impaired patients compared to healthy subjects. The mean increases in exposure to pomalidomide in each of these impairment groups are not of a magnitude for which adjustments in schedule or dose are required (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Repeat-dose toxicology studies

In rats, chronic administration of pomalidomide at doses of 50, 250, and 1000 mg/kg/day for 6 months was well tolerated. No adverse findings were noted up to 1000 mg/kg/day (175-fold exposure ratio relative to a 4 mg clinical dose).

In monkeys, pomalidomide was evaluated in repeat-dose studies of up to 9 months in duration. In these studies, monkeys exhibited greater sensitivity to pomalidomide effects than rats. The primary toxicities observed in monkeys were associated with the haematopoietic/lymphoreticular systems. In the 9-month study in monkeys with doses of 0.05, 0.1, and 1 mg/kg/day, morbidity and early euthanasia of 6 animals were observed at the dose of 1 mg/kg/day and were attributed to immunosuppressive effects (staphylococcal infection, decreased peripheral blood lymphocytes, chronic inflammation of the large intestine, histologic lymphoid depletion, and hypocellularity of bone marrow) at high exposures of pomalidomide (15-fold exposure ratio relative to a 4 mg clinical dose). These immunosuppressive effects resulted in early euthanasia of 4 monkeys due to poor health condition (watery stool,



inappetence, reduced food intake, and weight loss); histopathologic evaluation of these animals showed chronic inflammation of the large intestine and villous atrophy of the small intestine. Staphylococcal infection was observed in 4 monkeys; 3 of these animals responded to antibiotic treatment and 1 died without treatment. In addition, findings consistent with acute myelogenous leukemia led to euthanasia of 1 monkey; clinical observations and clinical pathology and/or bone marrow alterations observed in this animal were consistent with immunosuppression. Minimal or mild bile duct proliferation with associated increases in ALP and GGT were also observed at 1 mg/kg/day. Evaluation of recovery animals indicated that all treatment-related findings were reversible after 8 weeks of dosing cessation, except for proliferation of intrahepatic bile ducts observed in 1 animal in the 1 mg/kg/day group. The No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) was 0.1 mg/kg/day (0.5-fold exposure ratio relative to a 4 mg clinical dose).

Genotoxicity/carcinogenicity

Pomalidomide was not mutagenic in bacterial and mammalian mutation assays, and did not induce chromosomal aberrations in human peripheral blood lymphocytes or micronuclei formation in polychromatic erythrocytes in bone marrow of rats administered doses up to 2000 mg/kg/day. Carcinogenicity studies have not been conducted.

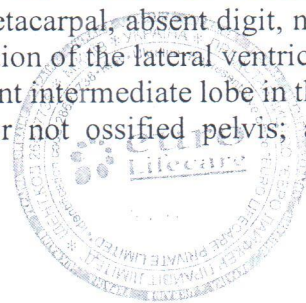
Fertility and early embryonic development

In a fertility and early embryonic development study in rats, pomalidomide was administered to males and females at dosages of 25, 250, and 1000 mg/kg/day. Uterine examination on Gestation Day 13 showed a decrease in mean number of viable embryos and an increase in postimplantation loss at all dosage levels. Therefore, the NOAEL for these observed effects was < 25 mg/kg/day (AUC_{24h} was 39960 ng•h/mL (nanogram•hour/millilitres) at this lowest dose tested, and the exposure ratio was 99-fold relative to a 4 mg clinical dose). When treated males on this study were mated with untreated females, all uterine parameters were comparable to the controls. Based on these results, the observed effects were attributed to the treatment of females.

Embryo-foetal development

Pomalidomide was found to be teratogenic in both rats and rabbits when administered during the period of major organogenesis. In the rat embryofoetal developmental toxicity study, malformations of absence of urinary bladder, absence of thyroid gland, and fusion and misalignment of lumbar and thoracic vertebral elements (central and/or neural arches) were observed at all dosage levels (25, 250, and 1000 mg/kg/day).

There was no maternal toxicity observed in this study. Therefore, the maternal NOAEL was 1000 mg/kg/day, and the NOAEL for developmental toxicity was < 25 mg/kg/day (AUC_{24h} was 34340 ng•h/mL on Gestation Day 17 at this lowest dose tested, and the exposure ratio was 85-fold relative to a 4 mg clinical dose). In rabbits, pomalidomide at dosages ranging from 10 to 250 mg/kg produced embryo-foetal developmental malformations. Increased cardiac anomalies were seen at all doses with significant increases at 250 mg/kg/day. At 100 and 250 mg/kg/day, there were slight increases in post-implantation loss and slight decreases in fetal body weights. At 250 mg/kg/day, fetal malformations included limb anomalies (flexed and/or rotated fore- and/or hindlimbs, unattached or absent digit) and associated skeletal malformations (not ossified metacarpal, misaligned phalanx and metacarpal, absent digit, not ossified phalanx, and short not ossified or bent tibia); moderate dilation of the lateral ventricle in the brain; abnormal placement of the right subclavian artery; absent intermediate lobe in the lungs; low-set kidney; altered liver morphology; incompletely or not ossified pelvis; an



increased average for supernumerary thoracic ribs and a reduced average for ossified tarsals. Slight reduction in maternal body weight gain, significant reduction in triglycerides, and significant decrease in absolute and relative spleen weights were observed at 100 and 250 mg/kg/day. The maternal NOAEL was 10 mg/kg/day, and the developmental NOAEL was <10 mg/kg/day (AUC_{24h} was 418 ng•h/mL on Gestation Day 19 at this lowest dose tested, which was similar to that obtained from a 4 mg clinical dose).

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Capsule content:

Mannitol
Pregelatinized starch
Croscarmellose sodium
Sodium stearyl fumarate

Capsule shell:

Gelatin, FD&C Blue #2, Titanium dioxide, Iron oxide yellow. 3 mg capsule shell contains FD&C Red #3 in addition. 4 mg capsule shell does not contain Iron oxide yellow.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Store at temperatures not exceeding 30°C.

6.5 Nature and contents of container

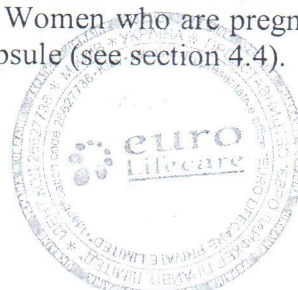
The capsules are packaged in blisters as blister of 7 capsules. 3 such blisters are packed in a carton.

HDPE bottle of 21 capsules.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Capsules should not be opened or crushed. If powder from pomalidomide makes contact with the skin, the skin should be washed immediately and thoroughly with soap and water. If pomalidomide makes contact with the mucous membranes, they should be thoroughly flushed with water.

Healthcare professionals and caregivers should wear disposable gloves when handling the blister or capsule. Gloves should then be removed carefully to prevent skin exposure, placed in a sealable plastic polyethylene bag and disposed of in accordance with local requirements. Hands should then be washed thoroughly with soap and water. Women who are pregnant or suspect they may be pregnant should not handle the blister or capsule (see section 4.4).



93

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements. Unused medicinal product should be returned to the pharmacist at the end of treatment.

**7. Manufactured by
Natco Pharma Limited**

Pharma Division

Kothur – 509 228

Rangareddy District

Telangana, India.

8. Caution statement:

Food, Drugs, Devices, and cosmetic act prohibits dispensing without prescription.

9. ADR Reporting

"For suspected adverse drug reaction, report to the FDA: www.fda.gov.ph"

10. Registration Number

11. Date of First Authorization/Renewal of the Authorization

12. Date of revision of pack insert

July 2021



		UA/19466/1 big 13.06.20	
NATCO PHARMA LIMITED – PHARMA DIVISION			
Module – 1	Administrative Information	Product Name	Pomalidomide Capsules 1mg, 2mg, 3mg & 4mg
			Page. No -9



Package leaflet: Information for the patient

POMALID

POMALID 1 mg (Pomalidomide capsules 1 mg)

POMALID 2 mg (Pomalidomide capsules 2 mg)

POMALID 3 mg (Pomalidomide capsules 3 mg)

POMALID 4 mg (Pomalidomide capsules 4 mg)

This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

POMALID is expected to cause severe birth defects and may lead to the death of an unborn baby.

Do not take this medicine if you are pregnant or could become pregnant.

You must follow the contraception advice described in this leaflet.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse.
- This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet?

1. What POMALID is and what it is used for
2. What you need to know before you take POMALID
3. How to take POMALID
4. Possible side effects
5. How to store POMALID
6. Contents of the pack and other information

1. What POMALID is and what it is used for

What POMALID is



45

POMALID contains the active substance 'Pomalidomide'. This medicine is related to thalidomide and belongs to a group of medicines which affect the immune system (the body's natural defences).

What POMALID is used for?

POMALID is used to treat adults with a type of cancer called 'multiple myeloma'.

POMALID is either used with:

Two other medicines - called 'Bortezomib' (a type of chemotherapy medicine) and 'dexamethasone' (an anti-inflammatory medicine) in people who have had at least one other treatment - including Lenalidomide.

Or

One other medicine - called 'dexamethasone' in people whose myeloma has become worse, despite having at least two other treatments - including Lenalidomide and Bortezomib.

What is multiple myeloma?

Multiple myeloma is a type of cancer which affects a certain type of white blood cell (called the 'plasma cell'). These cells grow out of control and accumulate in the bone marrow. This results in damage to the bones and kidneys.

Multiple myeloma generally cannot be cured. However, treatment can reduce the signs and symptoms of the disease, or make them disappear for a period of time. When this happens, it is called 'response'.

How POMALID works

POMALID works in a number of different ways:

- By stopping the myeloma cells developing
- By stimulating the immune system to attack the cancer cells
- By stopping the formation of blood vessels supplying the cancer cells.

The benefit of using POMALID with Bortezomib and dexamethasone

When POMALID is used with Bortezomib and dexamethasone, in people who have had at least one other treatment, it can stop multiple myeloma getting worse:

- On average, POMALID when used with Bortezomib and dexamethasone stopped multiple myeloma from coming back for up to 11 months - compared with 7 months for those patients who only used Bortezomib and dexamethasone.

The benefit of using POMALID with dexamethasone

When POMALID is used with dexamethasone, in people who have had at least two other treatments, it can stop multiple myeloma getting worse:



- 49
- On average, POMALID when used with dexamethasone stopped multiple myeloma from coming back for up to 4 months - compared with 2 months for those patients who used only dexamethasone.

2. What you need to know before you take POMALID Do not take POMALID:

If you are pregnant or think you may be pregnant or are planning to become pregnant – this is because **POMALID is expected to be harmful to an unborn child**. (Men and women taking this medicine must read the section “Pregnancy, contraception and breast-feeding – information for women and men” below).

- If you are able to become pregnant, unless you follow all the necessary measures to prevent you from becoming pregnant (see “Pregnancy, contraception and breast-feeding – information for women and men”). If you are able to become pregnant, your doctor will record with each prescription that the necessary measures have been taken and will provide you with this confirmation.
- If you are allergic to Pomalidomide or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). If you think you may be allergic, ask your doctor for advice.

If you are uncertain whether any of the conditions above apply to you, talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking POMALID.

Warnings and precautions

- Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking POMALID if:
You have ever had blood clots in the past. During the treatment with POMALID you have an increased risk of getting blood clots in your veins and arteries. Your doctor may recommend you take additional treatments (e.g. warfarin) or lower the dose of POMALID to reduce the chance that you get blood clots.
- You have ever had an allergic reaction such as rash, itching, swelling, feeling dizzy or trouble breathing while taking related medicines called ‘thalidomide’ or ‘Lenalidomide’.
- You have had a heart attack, have heart failure, have difficulty breathing, or if you smoke, have high blood pressure or high cholesterol levels.
- You have a high total amount of tumour throughout the body, including your bone marrow. This could lead to a condition where the tumours break down and cause unusual levels of chemicals in the blood which can lead to kidney failure. You may also experience an uneven heartbeat. This condition is called tumourlysis syndrome.



- You have or have had neuropathy (nerve damage causing tingling or pain in your hands or feet).
- You have or have ever had hepatitis B infection. Treatment with POMALID may cause the hepatitis B virus to become active again in patients who carry the virus, resulting in a recurrence of the infection. Your doctor should check whether you have ever had hepatitis B infection.

- you experience or have experienced in the past a combination of any of the following symptoms: rash on face or extended rash, red skin, high fever, flu-like symptoms, enlarged lymph nodes (signs of severe skin reaction called Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) or drug hypersensitivity syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) or Stevens-Johnson Syndrome (SJS). See also section 4 “Possible side effects”).

It is important to note that patients with multiple myeloma treated with Pomalidomide may develop additional types of cancer, therefore your doctor should carefully evaluate the benefit and risk when you are prescribed this medicine.

At the end of the treatment you should return all unused capsules to the pharmacist.

Pregnancy, contraception and breast-feeding – information for women and men The following must be followed as stated in the POMALID Pregnancy Prevention Programme.

Women and men taking POMALID must not become pregnant or father a child. This is because Pomalidomide is expected to harm the unborn baby. You and your partner should use effective methods of contraception while taking this medicine.

Women

Do not take POMALID if you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to become pregnant. This is because this medicine is expected to harm the unborn baby. Before starting the treatment, you should tell your doctor if you are able to become pregnant, even if you think this is unlikely.

If you are able to become pregnant:

You must use effective methods of contraception for at least 4 weeks before starting treatment, for the whole time you are taking treatment, and until at least 4 weeks after stopping treatment. Talk to your doctor about the best method of contraception for you.

Each time your doctor writes a prescription for you, he will ensure you understand the necessary measures that have to be taken to prevent pregnancy.



50

Your doctor will arrange pregnancy tests before treatment, at least every 4 weeks during treatment, and at least 4 weeks after the treatment has finished.

If you become pregnant despite the prevention measures:

You must stop the treatment immediately and talk to your doctor straight away.

Breast-feeding

It is not known if POMALID passes into human breast milk. Tell your doctor if you are breast-feeding or intend to breast-feed. Your doctor will advise if you should stop or continue breast-feeding.

Men

POMALID passes into human semen.

- If your partner is pregnant or able to become pregnant, you must use condoms for the whole time you are taking treatment and for 7 days after the end of treatment.
- If your partner becomes pregnant while you are taking POMALID, tell your doctor straight away. Your partner should also tell her doctor straight away.

You should not donate semen or sperm during treatment and for 7 days after the end of treatment.

Blood donation and blood tests

You should not donate blood during treatment and for 7 days after the end of treatment. Before and during the treatment with POMALID you will have regular blood tests. This is because your medicine may cause a fall in the number of blood cells that help fight infection (white cells) and in the number of cells that help to stop bleeding (platelets).

Your doctor should ask you to have a blood test:

Before treatment

Every week for the first 8 weeks of treatment

At least every month after that for as long as you are taking POMALID.

As a result of these tests, your doctor may change your dose of POMALID or stop your treatment. The doctor may also change the dose or stop the medicine because of your general health.

Children and adolescents



POMALID is not recommended for use in children and young people under 18 years.

Other medicines and POMALID

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This is because POMALID can affect the way some other medicines work. Also some other medicines can affect the way POMALID works.

In particular, tell your doctor, pharmacist or nurse before taking POMALID if you are taking any of the following medicines:

Some antifungals such as ketoconazole

Some antibiotics (for example ciprofloxacin, enoxacin) Certain antidepressants such as fluvoxamine.

Driving and using machines

Some people feel tired, dizzy, faint, confused or less alert when taking POMALID. If this happens to you, do not drive or operate tools or machinery.

POMALID contains sodium

This medicine contains less than 1 mol sodium (23 mg) per capsule, therefore it is considered essentially 'sodium-free'.

3. How to take POMALID

POMALID must be given to you by a doctor with experience in treating multiple myeloma. Always take your medicines exactly as your doctor has told you. Check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure.

When to take POMALID with other medicines

POMALID with Bortezomib and dexamethasone

See the leaflets that come with Bortezomib and dexamethasone for further information on their use and effects.

POMALID, Bortezomib and dexamethasone are taken in 'treatment cycles'. Each cycle lasts 21 days (3 weeks).

Look at the chart below to see what to take on each day of the 3-week cycle:

- Each day, look down the chart and find the correct day to see which medicines to take.
- Some days, you take all 3 medicines, some days just 2 or 1 medicines, and some days none at all.

POM: Pomalid; **BOR:** Bortezomib; **DEX:** Dexamethasone



Cycle 1 to 8

	Medicine Name		
Day	POM	BOR	DEX
1	✓	✓	✓
2	✓		✓
3	✓		
4	✓	✓	✓
5	✓		✓
6	✓		
7	✓		
8	✓	✓	✓
9	✓		✓
10	✓		
11	✓	✓	✓
12	✓		✓
13	✓		
14	✓		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

	Medicine Name		
Day	POM	BOR	DEX
1	✓	✓	✓
2	✓		✓
3	✓		
4	✓		
5	✓		
6	✓		
7	✓		
8	✓	✓	✓
9	✓		✓
10	✓		
11	✓		
12	✓		
13	✓		
14	✓		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

- After completing each 3-week cycle, start new one
 - Pomalid with dexamethasone only
 - See the leaflet that comes with dexamethasone for further information on its use and effects.
 - Pomalid and dexamethasone are taken in 'treatment cycles'. Each cycle lasts 28 days (4 weeks).
 - Look at the chart below to see what to take on each day of the 4-week cycle:
 - Each day, look down the chart and find the correct day to see which medicines to take
- Some days, you take the both the medicines, someday just 1 medicine and some days none at all

POMA: POMALID; **DEX:** Dexamethasone



Day	Medicine Name	
	POMA	DEX
1	✓	✓
2	✓	
3	✓	
4	✓	
5	✓	
6	✓	
7	✓	
8	✓	✓
9	✓	
10	✓	
11	✓	
12	✓	
13	✓	
14	✓	
15	✓	✓
16	✓	
17	✓	
18	✓	
19	✓	
20	✓	
21	✓	
22		✓
23		
24		
25		
26		
27		

- After completing each 4 week cycle, start a new one.

How much POMALID to take with other medicines

Pomalid with Bortezomib and dexamethasone

- The recommended starting dose of POMALID is 4 mg per day.
- The recommended starting dose of Bortezomib will be worked out by your doctor and based on your height and weight (1.3 mg/m² body surface area).



- The recommended starting dose of dexamethasone is 20 mg per day. However, if you are over 75, the recommended starting dose is 10 mg per day.

Pomalid with dexamethasone only

- The recommended dose of POMALID is 4 mg per day.
- The recommended starting dose of dexamethasone is 40 mg per day. However, if you are over 75, the recommended starting dose is 20 mg per day.

Your doctor may need to reduce the dose of Pomalid, Bortezomib or dexamethasone or stop one or more of these medicines based on the results of your blood tests, your general condition, other medicines you may be taking (e.g. ciprofloxacin, enoxacin and fluvoxamine) and if you experience side effects (especially rash or swelling) from treatment.

If you suffer from liver or kidney problems your doctor will check your condition very carefully whilst you are receiving this medicine.

How to take POMALID

- Do not break, open or chew the capsules. If powder from a broken POMALID capsule makes contact with the skin, wash the skin immediately and thoroughly with soap and water.
- Swallow the capsules whole, preferably with water.
- You can take the capsules either with or without food.
- Take POMALID at about the same time each day.

To remove the capsule from the blister, press only one end of the capsule out to push it through the foil. Do not apply pressure on the centre of the capsule as this can cause it to break.

Your doctor will advise you of how and when to take POMALID if you have kidney problems and are receiving dialysis treatment.

Duration of the treatment with POMALID

You should continue the cycles of treatment until your doctor tells you to stop.

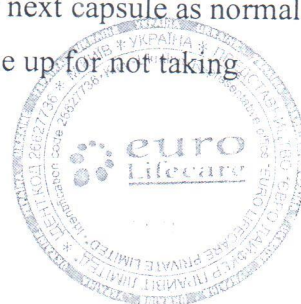
If you take more POMALID than you should

If you take more POMALID than you should, talk to a doctor or go to a hospital straight away.

Take the medicine pack with you.

If you forget to take POMALID

If you forget to take POMALID on a day when you should, take your next capsule as normal the next day. Do not increase the number of capsules you take to make up for not taking POMALID the previous day.



If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects

Stop taking POMALID and see a doctor straight away if you notice any of the following serious side effects – you may need urgent medical treatment:

- Fever, chills, sore throat, cough, mouth ulcers or any other signs of infection (due to less white blood cells, which fight infection).
 - Bleeding or bruising without a cause, including nosebleeds and bleeding from the bowels or stomach (due to effects on blood cells called 'platelets').
 - Rapid breathing, rapid pulse, fever and chills, passing very little to no urine, nausea and vomiting, confusion, unconsciousness (due to infection of blood called sepsis or septic shock).
 - Severe, persistent or bloody diarrhoea (possibly with stomach pain or fever) caused by bacteria called *Clostridium difficile*.
 - Chest pain, or leg pain and swelling, especially in your lower leg or calves (caused by blood clots).
 - Shortness of breath (from serious chest infection, inflammation of the lung, heart failure or blood clot).
 - Swelling of face, lips, tongue and throat, which may cause difficulty breathing (due to a serious type of allergic reaction called angioedema).
 - Certain types of skin cancer (squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma), which can cause changes in the appearance of your skin or growths on your skin. If you notice any changes to your skin whilst taking POMALID, tell your doctor as soon as possible.
 - Recurrence of hepatitis B infection, which can cause yellowing of the skin and eyes, dark brown-coloured urine, right-sided abdominal pain, fever and feeling nauseous or being sick.
- Tell your doctor straightaway if you notice any of these symptoms.

Stop taking POMALID and see a doctor straight away if you notice any of the serious side effects listed above – you may need urgent medical treatment.

Other side effects

Very common (may affect more than 1 in 10 people):



- Shortness of breath (dyspnoea).
 - Infections of the lungs (pneumonia and bronchitis).
-



□

Infections of the nose, sinuses and throat, caused by bacteria or viruses.

- Low red blood cells, which may cause anaemia leading to tiredness and weakness.
 - Low blood levels of potassium (hypokalaemia), which may cause weakness, muscle cramps, muscle aches, palpitations, tingling or numbness, dyspnoea, mood changes.
-

- High blood levels of sugar.
- Loss of appetite.
- Constipation, diarrhoea or nausea.
- Being sick (vomiting).
- Lack of energy.
- Difficulty in falling asleep or staying asleep.
- Dizziness, tremor.
- Muscle spasm, muscle weakness.
- Bone pain, back pain.
- Numbness, tingling or burning sensation to the skin, pains in hands or feet (peripheral sensory neuropathy).
- Swelling of the body, including swelling of the arms or legs.

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- Fall.
- Bleeding within the skull.
- Decreased ability to move or feel (sensation) in your hands, arms, feet and legs because of nerve damage (peripheral sensorimotor neuropathy).
- Numbness, itching, and a feeling of pins and needles on your skin (paraesthesia).
- A spinning feeling in your head, making it difficult to stand up and move normally.
- Swelling caused by fluid.
- Hives (Urticaria).
- Rashes.
- Itchy skin.
- Shingles.
- A fast and irregular heartbeat (atrial fibrillation).
- Heart attack (chest pain spreading to the arms, neck, jaw, feeling sweaty and breathless, feeling sick or vomiting).



□

- Chest pain, chest infection.

Increased blood pressure.

- A fall in the number of red and white blood cells and platelets at the same time (pancytopenia), which will make you more prone to bleeding and bruising. You may feel tired and weak, and short of breath and you are also more likely to get infections.
- Decreased number of lymphocytes (one type of white blood cells) often caused by infection (Lymphopenia).
- Low blood levels of magnesium (hypomagnesaemia), which may cause tiredness, generalised weakness, muscle cramps, irritability and may result in low blood levels of calcium (hypocalcaemia), which may cause numbness and, or tingling of hands, feet, or lips, muscle cramps, muscle weakness, light-headedness, confusion.
- Low blood level of phosphate (hypophosphataemia), which may cause muscle weakness and irritability or confusion.
- High blood level of calcium (hypercalcaemia), which may cause slowing reflexes and skeletal muscle weaknesses.
- High blood levels of potassium, which may cause abnormal heart rhythm.
- Low blood levels of sodium, which may cause tiredness and confusion, muscle twitching, fits (epileptic seizures) or coma.
- High blood levels of uric acid, which may cause a form of arthritis called gout.
- Low blood pressure, which may cause dizziness or fainting.
- Flu-like symptoms (influenza).
- Sore or dry mouth.
- Changes in the way things taste.
- Abdominal pain, swollen abdomen.
- Feeling confused.
- Feeling down (depressed mood).
- Loss of consciousness, fainting.
- Clouding of your eye (cataract).
- Damage to the kidney.
- Inability to pass urine.
- Abnormal liver test.



□

- Urinary tract infection, which may cause a burning sensation when passing urine, or a need to pass urine more often.
- Pain in the pelvis.

Weight loss.

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):

- Stroke.
- Inflammation of the liver (hepatitis) which can cause itchy skin, yellowing of the skin and the whites of the eyes (jaundice), pale coloured stools, dark coloured urine and abdominal pain.
- The breakdown of cancer cells resulting in the release of toxic compounds into the bloodstream (tumorlysis syndrome). This can result in kidney problems.

Not known (frequency cannot be estimated from the available data):

- Widespread rash, high body temperature, enlarged lymph nodes and other body organs involvement (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms which is also known as DRESS or drug hypersensitivity syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis or Stevens-Johnson Syndrome). Stop using Pomalidomide if you develop these symptoms and contact your doctor or seek medical attention immediately.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

How to store POMALID

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the blister and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
- Do not store above 30°C.
- Do not use POMALID if you notice any damage or signs of tampering to medicine packaging.
- Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Any unused medicine should be returned to the pharmacist at the end of treatment. These measures will help protect the environment.



6c

6. Contents of the pack and other information

What POMALID contains

The active substance is Pomalidomide

The other ingredients are mannitol, Pregelatinized starch, Croscarmellose sodium and sodium stearyl fumarate.



POMALID 1, 2, 3 & 4 mg hard capsule:

Each capsule contains 1 mg of Pomalidomide.

Each capsule contains 2 mg of Pomalidomide

Each capsule contains 3 mg of Pomalidomide

Each capsule contains 4 mg of Pomalidomide

What POMALID looks like and contents of the pack

Pomalidomide capsule 1 mg: Dark blue cap and yellow body size “4” capsules printed with “NAT” with white ink on cap and “1mg” with black ink on body of the capsule, contains light yellow to yellow colored powder.

Pomalidomide capsule 2 mg: Dark blue cap and orange body size “2” capsule printed with “NAT” with white ink on cap and “2mg” with white ink on body of the capsule, contains light yellow to colored powder.

Pomalidomide capsule 3 mg: Dark blue cap and green body size-“2” capsule printed with “NAT” with white ink on cap and “3mg” with white ink on body of the capsule, contains light yellow colour to yellow colour body.

Pomalidomide capsule 4 mg: Dark blue cap and blue body size “2” capsule printed with “NAT” with white ink on cap and “4mg” with white ink on body of the capsule, contains light yellow to yellow colored powder.

Pomalidomide Capsules 1 mg, 2 mg, 3 mg & 4 mg content of the pack is following: 1.

Bottle Pack: 21 capsules in 75 cc HDPE bottle with 38 mm CR closure

2. Blister Pack: 7'count in PVC /Aclar film 142 mm plain aluminium foil 137×0.025

Supplier & Manufacturer:

Supplier:

Natco Pharma Limited

Regd. Office: Natco House,

Road No. 2, Banjara Hills,

Hyderabad – 500 034

Tel: +91-40-23547532

Fax: +91-40-23548243

Email: brreddy@natcopharma.co.in

Manufacturer:

Natco Pharma Limited

Kothur, Rangareddy district –

500928 Telangana, India.

