

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Imnovid 1 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 1 mg de pomalidomida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Imnovid 1 mg cápsulas: Cápsula de gelatina de tamanho 4, com tampa azul escura opaca e corpo amarelo opaco com “POML” impresso em tinta branca e “1 mg” em tinta preta.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Imnovid em combinação com a dexametasona é indicado no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recidiva e refratário que tenham recebido pelo menos dois tratamentos prévios, incluindo lenalidomida e bortezomib, e demonstraram progressão da doença na última terapêutica.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e monitorizado sob supervisão de médicos com experiência no tratamento de mieloma múltiplo.

#### Posologia

A dose inicial recomendada de Innovid é de 4 mg uma vez por dia tomados por via oral nos Dias 1 a 21 em ciclos repetidos de 28 dias. A dose recomendada de dexametasona é de 40 mg uma vez por dia, por via oral, nos Dias 1, 8, 15 e 22 em cada ciclo de tratamento de 28 dias.

A dose será mantida ou modificada em consequência dos resultados clínicos e laboratoriais.

O tratamento deve ser interrompido em caso de progressão da doença.

#### Modificação ou interrupção da dose de pomalidomida

As instruções relativas à interrupção ou diminuição da dose de pomalidomida relacionadas com reações adversas hematológicas são descritas na tabela seguinte:

- *Instruções para modificação da dose de pomalidomida*

Toxicidade	Modificação da dose
<b>Neutropenia</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• CAN* &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l ou neutropenia febril (febre ≥38,5°C e CAN &lt; 1 x 10<sup>9</sup>/l)</li></ul>	Interromper o tratamento com pomalidomida, verificar semanalmente o hemograma.

<ul style="list-style-type: none"> <li>CAN regressa a <math>\geq 1 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Reiniciar o tratamento com a pomalidomida na dose de 3 mg por dia.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Em cada diminuição subsequente <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Interromper o tratamento com pomalidomida
<ul style="list-style-type: none"> <li>CAN volta a <math>\geq 1 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Reiniciar o tratamento com pomalidomida numa dose 1 mg inferior à dose anterior.
<b><u>Trombocitopenia</u></b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Contagem de plaquetas <math>&lt; 25 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Interromper o tratamento com pomalidomida, verificar semanalmente o hemograma.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Contagem de plaquetas regressa a <math>\geq 50 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Reiniciar o tratamento com pomalidomida na dose de 3 mg por dia.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Em cada diminuição subsequente <math>&lt; 25 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Interromper o tratamento com pomalidomida
<ul style="list-style-type: none"> <li>Contagem de plaquetas regressa a <math>\geq 50 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Reiniciar o tratamento com pomalidomida numa dose 1 mg inferior à dose anterior

\*CAN – contagem absoluta de neutrófilos

Para iniciar um novo ciclo de pomalidomida, a contagem de neutrófilos deve ser  $\geq 1 \times 10^9/l$ , e a contagem de plaquetas deve ser  $\geq 50 \times 10^9/l$ .

Em caso de neutropenia, o médico deve ponderar a utilização de fatores de crescimento.

No caso de outras reações adversas de Grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a pomalidomida, parar o tratamento e reiniciar o tratamento numa dose 1 mg inferior à dose anterior quando a reação adversa estiver resolvida para um grau  $\leq 2$  de acordo com o critério do médico.

Se as reações adversas ocorrerem após diminuições da dose para 1 mg, o medicamento deve ser descontinuado.

A interrupção ou a descontinuação da pomalidomida deve ser considerada em casos de erupção cutânea de grau 2-3. A pomalidomida tem de ser descontinuada nos casos de angioedema, e de erupção cutânea, exantema esfoliativo ou bulhoso de grau 4 e não deve ser retomada após a descontinuação devida a estas reações.

Se forem coadministrados inibidores potentes da CYP1A2 (p. ex., ciprofloxacina, enoxacina e fluvoxamina) com a pomalidomida, reduzir a dose de pomalidomida em 50%.

• *Instruções para modificação da dose de dexametasona*

<b>Toxicidade</b>	<b>Modificação da dose</b>
Dispepsia = Grau 1-2	Manter a dose e tratar com anti-histamínicos (H <sub>2</sub> ) ou equivalente. Diminuir a dose em um nível caso os sintomas persistam.
Dispepsia $\geq$ Grau 3	Suspender a dose até ao controlo dos sintomas. Quando for retomada a dose adicionar um anti-histamínico H <sub>2</sub> ou equivalente e diminuir a dose em um nível.
Edema $\geq$ Grau 3	Utilizar diuréticos na medida do necessário e diminuir a dose em um nível.
Confusão ou alterações do humor $\geq$ Grau 2	Suspender a dose até à resolução dos sintomas. Quando for retomada a dose diminuir em um nível.

<b>Toxicidade</b>	<b>Modificação da dose</b>
Fraqueza muscular $\geq$ Grau 2	Suspender a dose até a fraqueza muscular ser $\leq$ Grau 1. Recomeçar com a dose diminuída em um nível.
Hiperglicemia $\geq$ Grau 3	Diminuir a dose em um nível. Tratar com insulina ou hipoglicemiantes orais como necessário.
Pancreatite aguda	Descontinuar o doente do regime de tratamento com dexametasona.
Outros acontecimentos adversos $\geq$ Grau 3 relacionados com a dexametasona	Interromper o tratamento com dexametasona até à resolução dos sintomas para $\leq$ Grau 2. Recomeçar com a dose diminuída em um nível.

Níveis de redução da dose de dexametasona:

Níveis de redução da dose ( $\leq$  75 anos de idade): Dose inicial 40 mg; nível de dose 1- 20 mg; nível de dose 2: 10 mg nos dias 1, 8, 15 e 22 em cada ciclo de tratamento de 28 dias.

Níveis de redução da dose ( $>$  75 anos de idade): Dose inicial 20 mg; nível de dose 1- 12 mg; nível de dose 2 - 8 mg nos dias 1, 8, 15 e 22 em cada ciclo de tratamento de 28 dias.

Caso a recuperação das toxicidades se prolongue para além de 14 dias, a dose de dexametasona será diminuída em um nível de dose.

### Populações Especiais

#### População Pediátrica

Não existe utilização relevante de Imnovid em crianças entre os 0 e 17 anos de idade para a indicação de mieloma múltiplo.

#### Idosos

Não são necessários ajustes posológicos para a pomalidomida. Em doentes com  $>$  75 anos de idade, a dose inicial de dexametasona é de 20 mg uma vez por dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 em cada ciclo de tratamento de 28 dias.

#### Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos para a pomalidomida em doentes com compromisso renal. Nos dias de hemodiálise, os doentes devem tomar a sua dose de pomalidomida a seguir à hemodiálise.

#### Compromisso hepático

Doentes com uma bilirrubina sérica total  $>$  2,0 mg/dl foram excluídos dos estudos clínicos. O compromisso hepático tem um efeito modesto na farmacocinética da pomalidomida (ver secção 5.2). Não é necessário um ajuste da dose inicial de pomalidomida em doentes com compromisso hepático conforme definido pelos critérios de Child-Pugh. Contudo, os doentes com compromisso hepático devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente à ocorrência de reações adversas e deve proceder-se à redução ou interrupção da dose de pomalidomida, conforme necessário.

#### Modo de administração

Via oral.

Imnovid deve ser tomado à mesma hora todos os dias. As cápsulas não devem ser abertas, partidas nem mastigadas (ver secção 6.6). Este medicamento deve ser engolido inteiro, de preferência com água, com ou sem alimentos. Se o doente se esquecer de tomar uma dose de Imnovid num dia, então o doente deve tomar a dose normal prescrita, como previsto no dia seguinte. O doente não deve ajustar a dose para compensar uma dose esquecida nos dias anteriores.

Recomenda-se que se prima apenas uma extremidade da cápsula para a retirar do blister reduzindo, por conseguinte, o risco de deformação ou de quebra da cápsula.

### 4.3 Contraindicações

- Gravidez.
- Mulheres com potencial para engravidar, a não ser que sejam cumpridas todas as condições do Programa de Prevenção da Gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Doentes do sexo masculino que não possam seguir ou cumprir as medidas contraceptivas requeridas (ver secção 4.4).
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Teratogenicidade

A pomalidomida não pode ser tomada durante a gravidez uma vez que é esperado um efeito teratogénico. A pomalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida. A talidomida é uma substância teratogénica conhecida no ser humano que causa malformações congénitas graves com perigo de vida. Verificou-se que a pomalidomida é teratogénica em ratos e coelhos quando administrada durante o período mais importante da organogénese (ver secção 5.3).

Todas as doentes devem cumprir as condições do Programa de Prevenção da Gravidez a menos que exista uma prova segura de que a doente não tem potencial para engravidar.

#### Crítérios para mulheres que não têm potencial para engravidar

A doente ou a parceira de um doente é considerada sem potencial para engravidar caso cumpra pelo menos um dos seguintes critérios:

- idade  $\geq 50$  anos e naturalmente amenorreica durante  $\geq 1$  ano\*
- insuficiência ovárica prematura confirmada por um especialista em ginecologia
- salpingo-ooforectomia bilateral ou histerectomia prévias
- genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

\*A amenorreia posterior à terapêutica antineoplásica ou durante a amamentação não exclui o potencial para engravidar.

#### Orientação

A pomalidomida está contraindicada em mulheres com potencial para engravidar, a menos que sejam cumpridos todos os seguintes pontos:

- a mulher compreende o risco teratogénico previsto para o feto;
- compreende a necessidade de uma contraceção eficaz, sem interrupção, 4 semanas antes de iniciar o tratamento, ao longo de toda a duração do tratamento e 4 semanas após o fim do tratamento;
- mesmo que uma mulher com potencial para engravidar tenha amenorreia, tem de seguir todos os conselhos sobre contraceção eficaz;
- deve ser capaz de cumprir as medidas contraceptivas eficazes;
- está informada e compreende as possíveis consequências da gravidez e a necessidade de consultar rapidamente um médico se existir o risco de gravidez;
- compreende a necessidade de iniciar o tratamento assim que a pomalidomida for dispensada, após obtenção de teste de gravidez negativo;
- compreende a necessidade e aceita submeter-se a um teste de gravidez de 4 em 4 semanas, exceto no caso de laqueação das trompas confirmada;
- reconhece que compreende os perigos e as precauções necessárias associadas à utilização da pomalidomida.

O médico prescritor tem de certificar-se de que, em mulheres com potencial para engravidar:

- a doente cumpre as condições do Programa de Prevenção da Gravidez, incluindo confirmação de que possui um nível adequado de compreensão;
- a doente reconheceu as condições anteriormente mencionadas.

Para os doentes do sexo masculino a tomarem pomalidomida, os dados farmacocinéticos demonstraram que a pomalidomida está presente no sêmen humano. Como precaução, todos os doentes do sexo masculino a tomarem pomalidomida têm de cumprir as seguintes condições:

- o doente compreende o risco teratogénico previsto se tiverem atividade sexual com uma mulher grávida ou uma mulher com potencial para engravidar;
- o doente compreende a necessidade de utilizar um preservativo se tiver atividade sexual com uma mulher grávida ou uma mulher com potencial para engravidar que não utiliza métodos contraceptivos eficazes, durante o tratamento e durante 7 dias após interrupção da dose e/ou cessação do tratamento. Os homens vasectomizados devem utilizar um preservativo se tiverem atividade sexual com uma mulher grávida ou uma mulher com potencial para engravidar pois o fluido seminal pode ainda conter pomalidomida mesmo na ausência de espermatozóides.
- o doente compreende que se a parceira engravidar enquanto ele estiver a tomar pomalidomida ou 7 dias após ele parar de tomar pomalidomida deve informar imediatamente o médico que o trata, e que se recomenda que a parceira seja encaminhada para um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e aconselhamento.

### Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método de contraceção eficaz durante 4 semanas antes de iniciarem a terapêutica, durante a terapêutica e durante 4 semanas após a terapêutica com pomalidomida e mesmo em caso de interrupção da dose, a menos que a doente se comprometa a manter uma abstinência absoluta e contínua confirmada mensalmente. Se não for estabelecida uma contraceção eficaz, a doente tem de ser encaminhada para um profissional de saúde qualificado para aconselhamento em contraceção, para que possa ser iniciada uma contraceção.

Podem considerar-se como exemplos de métodos de contraceção adequados, os seguintes:

- Implante
- Dispositivo intrauterino com levonorgestrel
- Depósito de acetato de medroxiprogesterona
- Laqueação das trompas
- Relações sexuais apenas com um parceiro vasectomizado; a vasectomia tem de ser confirmada por duas análises negativas ao sêmen
- Pílulas de inibição da ovulação só com progesterona (i.e. desogestrel)

Devido ao aumento do risco de tromboembolia venosa em doentes com mieloma múltiplo que estejam a tomar pomalidomida e dexametasona, os contraceptivos orais combinados não são recomendados (ver também secção 4.5). Se uma doente estiver a utilizar contraceção oral combinada, deve mudar para um dos métodos eficazes listados acima. O risco de tromboembolia venosa continua durante 4 a 6 semanas após a interrupção da contraceção oral combinada. A eficácia dos contraceptivos esteróides pode ser reduzida durante o tratamento concomitante com dexametasona (ver secção 4.5).

Os implantes e os dispositivos intrauterinos com levonorgestrel estão associados a um aumento do risco de infeção na altura da inserção e hemorragia vaginal irregular. Devem considerar-se antibióticos profiláticos, particularmente em doentes com neutropenia.

A inserção de dispositivos intrauterinos com cobre não é recomendada devido aos potenciais riscos de infeção na altura da inserção e perda de sangue menstrual que pode comprometer as doentes com neutropenia ou trombocitopenia grave.

### Teste de gravidez

De acordo com a prática local, têm de ser efetuados testes de gravidez supervisionados por um médico com uma sensibilidade mínima de 25 mUI/ml em mulheres com potencial para engravidar, conforme descrito em seguida. Esta exigência inclui mulheres com potencial para engravidar que mantenham uma abstinência absoluta e contínua. O teste de gravidez, a prescrição e a dispensa devem ocorrer, de preferência, no mesmo dia. A dispensa da pomalidomida a mulheres com potencial para engravidar deve ocorrer num prazo de 7 dias após a prescrição.

### Antes de iniciar o tratamento

Durante a consulta em que a pomalidomida é prescrita tem de ser efetuado um teste de gravidez supervisionado por um médico, ou nos 3 dias antes da visita ao médico prescritor, se a doente estiver a utilizar uma contraceção eficaz há, pelo menos, 4 semanas. O teste tem de assegurar que a doente não está grávida quando iniciar o tratamento com pomalidomida.

### Seguimento e fim do tratamento

O teste de gravidez supervisionado por um médico tem de ser repetido de 4 em 4 semanas, incluindo 4 semanas após o fim do tratamento, exceto no caso de laqueação das trompas confirmada. Estes testes de gravidez devem ser efetuados no dia da visita da prescrição ou nos 3 dias anteriores à visita ao médico prescritor.

### Homens

A pomalidomida está presente no sémen humano durante o tratamento. Como precaução, e tendo em consideração populações especiais com períodos de eliminação potencialmente prolongados como, por exemplo, no compromisso renal, todos os doentes do sexo masculino a tomarem pomalidomida, incluindo os que fizeram uma vasectomia, têm de utilizar preservativos durante o tratamento, durante a interrupção da dose e durante 7 dias após a cessação do tratamento se a sua parceira estiver grávida ou tiver potencial para engravidar e não utilizar contraceção.

Os doentes não podem doar sémen ou espermatozóides durante o tratamento (incluindo durante interrupções da dose), e durante 7 dias após descontinuação da pomalidomida.

### Precauções adicionais

Os doentes devem ser instruídos a não disponibilizar este medicamento a outra pessoa e a devolver todas as cápsulas não utilizadas ao seu farmacêutico no final do tratamento.

Os doentes não podem doar sangue, sémen ou espermatozóides durante o tratamento (incluindo durante interrupções da dose) e durante 7 dias após descontinuação da pomalidomida.

### Materiais educativos e restrições de prescrição e dispensa

A fim de ajudar os doentes a evitar a exposição fetal à pomalidomida, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado fornecerá material educativo aos profissionais de saúde para reforçar as advertências sobre a teratogenicidade prevista da pomalidomida, para fornecer aconselhamento relativamente à contraceção antes do início da terapêutica e para fornecer orientação sobre a necessidade de efetuar testes de gravidez. O médico deve informar o doente sobre o risco teratogénico previsto e sobre medidas rigorosas de prevenção da gravidez conforme especificado no Programa de Prevenção da Gravidez e fornecer aos doentes a brochura educativa do doente apropriada, cartão do doente e/ou ferramenta equivalente de acordo com o sistema de cartão do doente implementado a nível nacional. Foi implementado um sistema nacional de distribuição controlada em colaboração com cada Autoridade Nacional Competente. O sistema de distribuição controlada inclui o uso de um cartão do doente e/ou ferramenta equivalente para o controlo da prescrição e/ou da dispensa e a recolha de dados detalhados relacionados com a indicação a fim de monitorizar rigorosamente a utilização em indicações não aprovadas (off-label) no território nacional. Idealmente, o teste de gravidez, a emissão de uma prescrição e a dispensa devem ocorrer no mesmo dia. A dispensa de pomalidomida a mulheres com potencial para engravidar deve ocorrer nos 7 dias após a prescrição e depois de um resultado negativo do teste de gravidez supervisionado por um médico. A prescrição para mulheres com potencial para engravidar pode ter uma duração máxima de 4 semanas e a prescrição para todos os outros doentes pode ter uma duração máxima de 12 semanas.

### Acontecimentos hematológicos

A neutropenia foi a reação adversa hematológica de Grau 3 ou 4 notificada com mais frequência em doentes com mieloma múltiplo em recidiva/refratário, seguida por anemia e trombocitopenia. Os doentes devem ser monitorizados para deteção de reações adversas hematológicas, especialmente neutropenia. Os doentes devem ser aconselhados a comunicar imediatamente episódios febris. Os médicos devem estar atentos aos sinais e sintomas de hemorragia dos doentes, incluindo epistaxe, especialmente em caso de medicação concomitante suscetível de poder induzir hemorragias (ver secção 4.8). No início do tratamento, deve realizar-se semanalmente a monitorização dos hemogramas, durante as primeiras 8 semanas e, em seguida, mensalmente. Pode ser necessária uma modificação da

dose (ver secção 4.2). Os doentes podem necessitar de suporte com produtos derivados do sangue e/ou de fatores de crescimento.

#### Acontecimentos tromboembólicos

Doentes medicados com pomalidomida em combinação com a dexametasona desenvolveram acontecimentos tromboembólicos venosos (predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar) e acontecimentos trombóticos arteriais (enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral). Os doentes com fatores de risco conhecidos para tromboembolia – incluindo trombose anterior – devem ser cuidadosamente monitorizados. Devem ser tomadas medidas para tentar minimizar todos os fatores de risco modificáveis (por exemplo, tabagismo, hipertensão e hiperlipidemia). Os doentes e os médicos são aconselhados a estarem atentos aos sinais e sintomas de tromboembolia. Os doentes devem ser instruídos a procurarem cuidados médicos se desenvolverem sintomas tais como falta de ar, dor no peito, inchaço dos braços ou das pernas. Recomenda-se (a menos que contraindicada) terapêutica anticoagulante (como por ex., ácido acetilsalicílico, varfarina, heparina ou clopidogrel), especialmente em doentes com fatores adicionais de risco trombóticos. A decisão de adotar medidas profiláticas deve ser tomada cuidadosamente após uma avaliação cuidadosa dos fatores de risco subjacentes de cada doente. Em ensaios clínicos, os doentes receberam doses profiláticas de ácido acetilsalicílico ou terapêutica antitrombótica alternativa. A utilização de agentes eritropoiéticos comporta o risco de acontecimentos trombóticos incluindo tromboembolia. Desta forma, os agentes eritropoiéticos, bem como outros agentes que possam aumentar o risco de acontecimentos trombóticos, devem ser utilizados com precaução.

#### Neuropatia periférica

Os doentes com neuropatia periférica de Grau  $\geq 2$  foram excluídos dos ensaios clínicos com a pomalidomida. Devem ser tomadas as devidas precauções quando se considerar o tratamento destes doentes com pomalidomida.

#### Disfunção cardíaca significativa

Doentes com disfunção cardíaca significativa (insuficiência cardíaca congestiva [Classe III ou IV da *NY Heart Association*]; enfarte do miocárdio no prazo de 12 meses do início do tratamento; angina de peito instável ou pobremente controlada) foram excluídos dos ensaios clínicos com a pomalidomida. Foram notificados casos de insuficiência cardíaca, incluindo insuficiência cardíaca congestiva e edema pulmonar (ver secção 4.8), principalmente em doentes com doença cardíaca pré-existente ou com fatores de risco cardíaco. Devem ser tomadas as devidas precauções quando se considerar o tratamento destes doentes com pomalidomida, incluindo a monitorização periódica de sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca.

#### Síndrome de lise tumoral

Pode ocorrer síndrome de lise tumoral. Os doentes em maior risco de síndrome de lise tumoral são aqueles que apresentam uma carga tumoral elevada antes do tratamento. Estes doentes devem ser monitorizados atentamente e devem ser tomadas as precauções adequadas.

#### Segundas neoplasias malignas primárias

Foram comunicadas segundas neoplasias malignas primárias, tais como cancro da pele de tipo não melanoma, em doentes a receber pomalidomida (ver secção 4.8). Os médicos devem avaliar cuidadosamente os doentes antes e durante o tratamento utilizando o rastreio oncológico padrão para a ocorrência de segundas neoplasias malignas primárias e instituir o tratamento conforme indicado.

#### Reação alérgica

Foram notificados casos de angioedema e reações dermatológicas graves (ver secção 4.8). Doentes com antecedentes de reações alérgicas graves associadas à talidomida ou à lenalidomida foram excluídos dos ensaios clínicos. Estes doentes podem estar em risco de reações de hipersensibilidade e não devem ser medicados com pomalidomida. Deve considerar-se a interrupção ou descontinuação da pomalidomida na erupção cutânea de grau 2-3. A pomalidomida deve ser descontinuada permanentemente em caso de angioedema, erupção cutânea de grau 4, dermatite esfoliativa ou bulhosa.

### Tonturas e confusão

Foram comunicados casos de tonturas e confusão com a pomalidomida. Os doentes devem evitar situações em que as tonturas e a confusão podem ser problemáticas e não devem tomar outros medicamentos que possam causar tonturas ou confusão sem primeiro procurarem aconselhamento médico.

### Doença pulmonar intersticial (DPI)

Foi observada DPI e acontecimentos relacionados incluindo casos de pneumonite, com a pomalidomida. Deve efetuar-se uma avaliação cuidadosa dos doentes com início agudo ou agravamento inexplicável dos sintomas pulmonares de modo a excluir a DPI. A pomalidomida deve ser interrompida mediante a investigação destes sintomas e se houver confirmação de DPI, deve iniciar-se um tratamento apropriado. A pomalidomida só deverá ser reiniciada após uma avaliação rigorosa dos benefícios e dos riscos.

### Afeções hepáticas

Foram observados níveis acentuadamente elevados da alanina aminotransferase e da bilirrubina em doentes tratados com pomalidomida (ver secção 4.8). Também tem havido casos de hepatite que resultaram na descontinuação da pomalidomida. Recomenda-se a monitorização regular da função hepática durante os primeiros 6 meses de tratamento com pomalidomida e conforme clinicamente indicado daí em diante.

### Infeções

A reativação da hepatite B foi notificada raramente em doentes a receberem pomalidomida em associação com dexametasona que foram anteriormente infetados com o vírus da hepatite B (VHB). Alguns destes casos progrediram para insuficiência hepática aguda, resultando em descontinuação da pomalidomida. Deve estabelecer-se o estado do vírus da hepatite B antes de se iniciar o tratamento com pomalidomida. Recomenda-se que os doentes com testes positivos para a infeção por VHB consultem um médico especializado no tratamento da hepatite B. Deve ter-se precaução quando se utiliza a pomalidomida em associação com dexametasona em doentes anteriormente infetados com o VHB, incluindo doentes que são positivos para o anti-HBc mas negativos para o HBsAg. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para despistar sinais e sintomas de infeção ativa pelo VHB durante a terapêutica.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Efeito de Imnovid sobre outros medicamentos

Não se prevê que a pomalidomida cause interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente relevantes devido à inibição ou indução da isoenzima P450 ou inibição de transportadores quando coadministrada com substratos destas enzimas ou transportadores. Não foi avaliado clinicamente o potencial deste tipo de interações medicamentosas, incluindo o impacto potencial da pomalidomida na farmacocinética de contraceptivos orais combinados (ver secção 4.4 Teratogenicidade).

### Efeito de outros medicamentos sobre Imnovid

A pomalidomida é parcialmente metabolizada pelas CYP1A2 e CYP3A4/5. Também é um substrato da glicoproteína-P. A coadministração de pomalidomida com o cetoconazol, inibidor potente das CYP3A4/5 e da P-gp, ou com a carbamazepina, indutor potente das CYP3A4/5, não teve um efeito clinicamente relevante na exposição da pomalidomida. A coadministração da fluvoxamina, inibidor potente da CYP1A2, com a pomalidomida na presença do cetoconazol, aumentou a exposição média à pomalidomida em 107% com um intervalo de confiança de 90% [91% a 124%] em comparação com pomalidomida mais cetoconazol. Num segundo estudo para avaliar a contribuição de um inibidor da CYP1A2 isoladamente para as alterações no metabolismo, a coadministração de fluvoxamina isoladamente com pomalidomida aumentou a exposição média à pomalidomida em 125% com um intervalo de confiança de 90% [98% a 157%] em comparação com a pomalidomida isoladamente. Se forem coadministrados inibidores potentes da CYP1A2 (por ex., ciprofloxacina, enoxacina e fluvoxamina) com a pomalidomida, reduzir a dose de pomalidomida em 50%.

### Dexametasona

A coadministração de doses múltiplas de até 4 mg de pomalidomida com 20 mg a 40 mg de dexametasona (um indutor fraco a moderado de várias enzimas do CYP incluindo a CYP3A) a doentes com mieloma múltiplo não teve qualquer efeito sobre a farmacocinética da pomalidomida em comparação com a administração isolada de pomalidomida.

O efeito da dexametasona sobre a varfarina é desconhecido. Aconselha-se a monitorização atenta da concentração da varfarina durante o tratamento.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método de contraceção eficaz. Se ocorrer uma gravidez numa mulher tratada com pomalidomida, o tratamento tem de ser interrompido e a doente tem de ser encaminhada para um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e aconselhamento. Se ocorrer uma gravidez na parceira de um doente que esteja a tomar pomalidomida, recomenda-se que esta seja encaminhada para um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e aconselhamento. A pomalidomida está presente no sémen humano. Como precaução, todos os doentes do sexo masculino a tomarem pomalidomida devem utilizar preservativos durante o tratamento, durante a interrupção da dose e durante 7 dias após a cessação do tratamento se a sua parceira estiver grávida ou tiver potencial para engravidar e não utilizar contraceção (ver secções 4.3 e 4.4).

### Gravidez

É de prever um efeito teratogénico da pomalidomida no ser humano. A pomalidomida é contraindicada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar, a menos que sejam satisfeitas todas as condições do Programa de Prevenção da Gravidez, ver secção 4.3 e secção 4.4.

### Amamentação

Desconhece-se se a pomalidomida é excretada no leite materno. A pomalidomida foi detetada no leite de ratos fêmea lactantes após administração à mãe. Devido ao potencial de reações adversas em lactentes causadas pela pomalidomida, tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação do medicamento tendo em conta a importância do medicamento para a mãe.

### Fertilidade

Verificou-se que a pomalidomida tem um impacto negativo na fertilidade e é teratogénica em animais. A pomalidomida atravessou a placenta e foi detetada no sangue fetal após administração a coelhas gestantes. Ver secção 5.3.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Imnovid sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Foram notificados casos de fadiga, nível de consciência diminuído, confusão e tonturas com a utilização de pomalidomida. Caso sejam afetados, os doentes devem ser instruídos no sentido de não conduzir, utilizar máquinas ou realizar atividades perigosas enquanto estiverem a ser tratados com pomalidomida.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência em estudos clínicos foram as doenças do sangue e do sistema linfático incluindo anemia (45,7%), neutropenia (45,3%) e trombocitopenia (27%); perturbações gerais e alterações no local de administração incluindo fadiga (28,3%), pirexia (21%) e edema periférico (13%), e infeções e infestações incluindo pneumonia (10,7%). Foram notificadas reações adversas de neuropatia periférica em 12,3% dos doentes e reações adversas embólicas ou trombóticas venosas em 3,3% dos doentes. As reações adversas de grau 3 ou 4 notificadas com mais

frequência foram doenças do sangue e do sistema linfático incluindo neutropenia (41,7%), anemia (27%) e trombocitopenia (20,7%); infecções e infestações incluindo pneumonia (9%) e perturbações gerais e alterações no local de administração incluindo fadiga (4,7%), pirexia (3%) e edema periférico (1,3%). A reação adversa grave notificada com mais frequência foi a pneumonia (9,3%). Outras reações adversas graves notificadas incluíram neutropenia febril (4,0%), neutropenia (2,0%), trombocitopenia (1,7%) e reações adversas embólicas ou trombóticas venosas (1,7%).

As reações adversas tiveram a tendência de ocorrer mais frequentemente nos primeiros 2 ciclos de tratamento com pomalidomida.

#### Lista tabulada das reações adversas

No estudo aleatorizado CC-4047-MM-003, 302 doentes com mieloma múltiplo em recidiva e refratário foram expostos a 4 mg de pomalidomida administrada uma vez por dia durante 21 dias em cada ciclo de 28 dias em combinação com uma dose baixa de dexametasona semanalmente.

As reações adversas observadas em doentes tratados com pomalidomida mais dexametasona estão indicadas a seguir por classes de sistemas de órgãos e frequência para todas as reações adversas e para as reações adversas de Grau 3 ou 4.

As frequências das reações adversas são as que foram notificadas no braço da pomalidomida mais dexametasona do estudo CC-4047-MM-003 (n = 302) e de dados de pós-comercialização. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas de acordo com a orientação atual como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) e pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ).

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Todas as Reações Adversas /Frequência</b>	<b>Reações Adversas de Grau 3-4/ Frequência</b>
<b>Infeções e infestações</b>	<p><b>Muito frequentes</b> Pneumonia (infeções bacterianas, virais e fúngicas, incluindo infeções oportunistas)</p> <p><b>Frequentes</b> Sépsis neutropénica Broncopneumonia Bronquite Infeção das vias respiratórias Infeção das vias respiratórias superiores Nasofaringite Herpes zoster</p> <p><b>Desconhecido</b> Reativação da hepatite B</p>	<p><b>Frequentes</b> Sépsis neutropénica Pneumonia (infeções bacterianas, virais e fúngicas, incluindo infeções oportunistas) Broncopneumonia Infeção das vias respiratórias Infeção das vias respiratórias superiores</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Bronquite Herpes zoster</p> <p><b>Desconhecido</b> Reativação da hepatite B</p>
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)</b>	<p><b>Pouco frequentes</b> Carcinoma basocelular da pele Carcinoma das células escamosas da pele</p>	<p><b>Pouco frequentes</b> Carcinoma basocelular da pele Carcinoma das células escamosas da pele</p>
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	<p><b>Muito frequentes</b> Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia</p> <p><b>Frequentes</b> Neutropenia febril Pancitopenia*</p>	<p><b>Muito frequentes</b> Neutropenia Trombocitopenia Anemia</p> <p><b>Frequentes</b> Neutropenia febril Leucopenia Pancitopenia*</p>
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	<p><b>Muito frequentes</b> Diminuição do apetite</p> <p><b>Frequentes</b> Hipercalemia Hiponatremia Hiperuricemia*</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Síndrome de lise tumoral*</p>	<p><b>Frequentes</b> Hipercalemia Hiponatremia Hiperuricemia*</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Diminuição do apetite Síndrome de lise tumoral*</p>
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	<p><b>Frequentes</b> Estado confusional</p>	<p><b>Frequentes</b> Estado confusional</p>
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	<p><b>Frequentes</b> Diminuição do nível de consciência Neuropatia sensorial periférica Tonturas Tremores Hemorragia intracraniana*</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Acidente vascular cerebral*</p>	<p><b>Frequentes</b> Diminuição do nível de consciência</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Neuropatia sensorial periférica Tonturas Tremores Acidente vascular cerebral* Hemorragia intracraniana*</p>

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Todas as Reações Adversas /Frequência</b>	<b>Reações Adversas de Grau 3-4/ Frequência</b>
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Vertigens	<b><u>Frequentes</u></b> Vertigens
<b>Vasculopatias</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Trombose venosa profunda	<b><u>Pouco frequentes</u></b> Trombose venosa profunda
<b>Cardiopatias</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Insuficiência cardíaca* Fibrilhação auricular* Enfarte do miocárdio*	<b><u>Frequentes</u></b> Insuficiência cardíaca* Fibrilhação auricular*  <b><u>Pouco frequentes</u></b> Enfarte do miocárdio*
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Angioedema* Urticária*	<b><u>Pouco frequentes</u></b> Angioedema* Urticária*
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Dispneia Tosse  <b><u>Frequentes</u></b> Embolia pulmonar Epistaxe* Doença pulmonar intersticial*	<b><u>Frequentes</u></b> Dispneia  <b><u>Pouco frequentes</u></b> Embolia pulmonar Tosse Epistaxe* Doença pulmonar intersticial*
<b>Doenças gastrointestinais</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Diarreia Náuseas Obstipação  <b><u>Frequentes</u></b> Vômitos Hemorragia gastrointestinal	<b><u>Frequentes</u></b> Diarreia Vômitos Obstipação  <b><u>Pouco frequentes</u></b> Náuseas Hemorragia gastrointestinal
<b>Afeções hepatobiliares</b>	<b><u>Pouco frequentes</u></b> Hiperbilirrubinemia Hepatite*	<b><u>Pouco frequentes</u></b> Hiperbilirrubinemia
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Erupção cutânea Prurido	<b><u>Frequentes</u></b> Erupção cutânea
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Dor óssea Espasmos musculares	<b><u>Frequentes</u></b> Dor óssea  <b><u>Pouco frequentes</u></b> Espasmos musculares
<b>Doenças renais e urinárias</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Insuficiência renal Retenção urinária	<b><u>Frequentes</u></b> Insuficiência renal  <b><u>Pouco frequentes</u></b> Retenção urinária
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Dor pélvica	<b><u>Frequentes</u></b> Dor pélvica
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Fadiga Pirexia Edema periférico	<b><u>Frequentes</u></b> Fadiga Pirexia Edema periférico

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Todas as Reações Adversas /Frequência</b>	<b>Reações Adversas de Grau 3-4/ Frequência</b>
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	<p><b>Frequentes</b></p> <p>Diminuição da contagem de neutrófilos</p> <p>Diminuição da contagem de leucócitos</p> <p>Diminuição da contagem de plaquetas</p> <p>Aumento da alanina aminotransferase</p> <p>Aumento do ácido úrico no sangue*</p>	<p><b>Frequentes</b></p> <p>Diminuição da contagem de neutrófilos</p> <p>Diminuição da contagem de leucócitos</p> <p>Diminuição da contagem de plaquetas</p> <p>Aumento da alanina aminotransferase</p> <p><b>Pouco frequentes</b></p> <p>Aumento do ácido úrico no sangue*</p>

\* Identificado a partir de dados de pós-comercialização, com frequências baseadas em dados de ensaios clínicos.

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### Teratogenicidade

A pomalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida. A talidomida é uma substância ativa teratogénica humana conhecida que causa malformações congénitas graves com perigo de vida. Verificou-se que a pomalidomida é teratogénica em ratos e coelhos quando administrada durante o período mais importante da organogénese (ver secção 4.6 e 5.3). Se a pomalidomida for tomada durante a gravidez é de esperar um efeito teratogénico no ser humano (ver secção 4.4).

#### Neutropenia e trombocitopenia

Ocorreu neutropenia em 45,3% dos doentes que receberam pomalidomida mais dexametasona em dose baixa (Pom + LD-Dex), e em 19,5% dos doentes que receberam dexametasona em dose alta (HD-Dex). A neutropenia foi de Grau 3 ou 4 em 41,7% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex em comparação com 14,8% que receberam HD-Dex. Nos doentes tratados com Pom + LD-Dex, os casos de neutropenia grave foram pouco frequentes (2,0% dos doentes), não levaram a descontinuação do tratamento e foram associados a interrupção do tratamento em 21,0% dos doentes e a diminuição da dose em 7,7% dos doentes.

Nos doentes que receberam Pom + LD-Dex, 6,7% tiveram neutropenia febril (NF) em comparação com nenhum dos que recebeu HD-Dex. Foram todos notificados como sendo de Grau 3 ou 4. A NF foi notificada como sendo grave em 4,0% dos doentes. A NF foi associada a interrupção do tratamento em 3,7% dos doentes, a diminuição da dose em 1,3% dos doentes e a nenhuma descontinuação do tratamento.

Ocorreu trombocitopenia em 27,0% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em 26,8% dos doentes que receberam HD-Dex. A trombocitopenia foi de Grau 3 ou 4 em 20,7% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em 24,2% que receberam HD-Dex. Nos doentes tratados com Pom + LD-Dex, os casos de trombocitopenia foram graves em 1,7% dos doentes, levaram a diminuição da dose em 6,3% dos doentes, a interrupção do tratamento em 8% dos doentes e a descontinuação do tratamento em 0,7%. (ver secções 4.2 e 4.4)

#### Infeção

A infeção foi a toxicidade não hematológica mais frequente, ocorrendo em 55,0% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em 48,3% dos doentes que receberam HD-Dex. Aproximadamente metade destas infeções foram de Grau 3 ou 4; 24,0% em doentes tratados com Pom + LD-Dex e 22,8% nos que receberam HD-Dex.

Nos doentes tratados com Pom + LD-Dex, a pneumonia e as infeções das vias respiratórias superiores foram as infeções mais frequentemente notificadas (respetivamente em 10,7% e 9,3% dos doentes), em que 24,3% das infeções notificadas foram infeções graves e fatais (Grau 5) e ocorreram em 2,7% dos doentes tratados. Nos doentes tratados com Pom + LD-Dex, as infeções levaram a descontinuação

da dose em 2,0% dos doentes, a interrupção do tratamento em 14,3% dos doentes e a diminuição da dose em 1,3%.

#### Acontecimentos tromboembólicos

Acontecimentos embólicos ou tromboembólicos venosos (ATE) ocorreram em 3,3% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em 2,0% dos doentes que receberam HD-Dex. As reações de Grau 3 ou 4 ocorreram em 1,3% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em nenhum doente que recebeu HD-Dex. Nos doentes tratados com Pom + LD-Dex, os ATE foram notificados como graves em 1,7% dos doentes, não foram notificadas reações fatais nos estudos clínicos e os ATE não foram associados à descontinuação da dose.

A profilaxia com ácido acetilsalicílico (e com outros anticoagulantes em doentes de alto risco), foi obrigatória em todos os doentes dos estudos clínicos. Recomenda-se terapêutica anticoagulante (a menos que contraindicada) (ver secção 4.4).

#### Neuropatia periférica

Os doentes com neuropatia periférica persistente de Grau  $\geq 2$  foram excluídos dos estudos clínicos. Ocorreu neuropatia periférica, principalmente de Grau 1 ou 2, em 12,3% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em 10,7% dos doentes que receberam HD-Dex. As reações de Grau 3 ou 4 ocorreram em 1,0% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em 1,3% dos doentes que receberam HD-Dex. Nos doentes tratados com Pom + LD-Dex, não foram notificadas reações de neuropatia periférica como tendo sido graves em ensaios clínicos e a neuropatia periférica levou à descontinuação da dose em 0,3% dos doentes (ver secção 4.4).

O tempo mediano até ao aparecimento de neuropatia foi de 2,1 semanas, variando entre 0,1 a 48,3 semanas. O tempo mediano para o aparecimento foi mais precoce nos doentes a receber HD-Dex em comparação com Pom + LD-Dex (1,3 semanas versus 2,1 semanas).

O tempo mediano até à resolução foi de 22,4 semanas nos doentes a receber Pom + LD-Dex e 13,6 semanas nos doentes a receber HD-Dex. O limite inferior do IC a 95% era de 5,3 semanas nos doentes tratados com Pom + LD-Dex e 2,0 semanas nos doentes que receberam HD-Dex.

#### Hemorragia

Foram comunicados distúrbios hemorrágicos com a pomalidomida, especialmente em doentes com fatores de risco, tais como medicamentos concomitantes que aumentam a susceptibilidade à hemorragia. Os acontecimentos hemorrágicos incluíram epistaxe, hemorragia intracraniana e hemorragia gastrointestinal.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

## **4.9 Sobredosagem**

Foram estudadas doses de Pomalidomida até 50 mg em dose única em voluntários saudáveis e, de 10 mg como doses múltiplas uma vez por dia em doentes com mieloma múltiplo sem terem sido notificados acontecimentos adversos graves relacionados com a sobredosagem. A pomalidomida foi removida por hemodiálise.

Em caso de sobredosagem aconselha-se cuidados de suporte.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agente imunomodulador Código ATC: L04AX06

#### Mecanismo de ação

A pomalidomida tem uma atividade tumoricida direta antimieloma, atividades imunomoduladoras e inibe o suporte de células do estroma necessário ao crescimento de células tumorais do mieloma múltiplo. Especificamente, a pomalidomida inibe a proliferação e induz a apoptose de células tumorais hematopoiéticas. Além disso, a pomalidomida inibe a proliferação de linhas celulares de mieloma múltiplo resistentes à lenalidomida e cria uma sinergia com a dexametasona nas linhas celulares de mieloma múltiplo, resistentes à lenalidomida e sensíveis à lenalidomida, para induzir a apoptose das células tumorais. A pomalidomida aumenta a imunidade mediada pelas células T e pelas células *natural killer* (NK) e inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, TNF- $\alpha$  e IL-6) pelos monócitos. A pomalidomida também inibe a angiogênese bloqueando a migração e adesão de células endoteliais.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança da pomalidomida em associação com a dexametasona foram avaliadas num estudo aberto multicêntrico de fase III, aleatorizado, (CC-4047-MM-003), no qual a terapêutica com pomalidomida mais dexametasona em dose baixa (Pom+LD-Dex) foi comparada com a dexametasona isolada em dose alta (HD-Dex) em doentes adultos com mieloma múltiplo em recidiva e refratário previamente tratados, que receberam pelo menos dois tratamentos prévios, que incluíram tanto a lenalidomida como o bortezomib, e demonstraram progressão da doença com a última terapêutica. O estudo incluiu um total de 455 doentes: 302 no braço de Pom+LD-Dex e 153 no braço de HD-Dex. A maioria dos doentes eram do sexo masculino (59%) e de raça branca (79%), a idade mediana para a população global foi de 64 anos (mín., máx.: 35, 87 anos).

Aos doentes no braço de Pom+LD-Dex administraram-se 4 mg de pomalidomida, por via oral, nos Dias 1 a 21 em cada ciclo de 28 dias. A LD-Dex (40 mg) foi administrada uma vez por dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de um ciclo de 28 dias. No braço da HD-Dex, a dexametasona (40 mg) foi administrada uma vez por dia nos Dias 1 a 4, 9 a 12 e 17 a 20 de um ciclo de 28 dias. Os doentes com mais de 75 anos de idade iniciaram o tratamento com 20 mg de dexametasona. O tratamento continuou até os doentes apresentarem progressão da doença.

O objetivo primário de eficácia foi a sobrevida sem progressão (*progression free survival* - PFS) de acordo com o *International Myeloma Working Group* (critérios IMWG). No que respeita à população ITT, o tempo mediano de PFS por revisão da Comissão de Adjudicação de Revisão Independente (IRAC) com base nos critérios do IMWG foi de 15,7 semanas (IC 95%: 13,0; 20,1) no braço de Pom + LD-Dex; a taxa estimada de sobrevida sem acontecimentos às 26 semanas foi de 35,99% ( $\pm$ 3,46%). No braço da HD-Dex, o tempo mediano de PFS foi de 8,0 semanas (IC 95%: 7,0; 9,0); a taxa estimada de sobrevida sem acontecimentos às 26 semanas foi de 12,15% ( $\pm$ 3,63%).

A sobrevida sem progressão foi avaliada em vários subgrupos relevantes: género, raça, índice de desempenho do ECOG, fatores de estratificação (idade, população de doença, terapêuticas anteriores antimieloma [2, > 2]), parâmetros selecionados com significado prognóstico (nível inicial de microglobulina beta-2, níveis iniciais de albumina, compromisso renal inicial e risco citogenético), e exposição e refratoriedade a terapêuticas anteriores antimieloma. Independentemente do subgrupo avaliado, a PFS foi geralmente consistente com a observada na população ITT nos dois grupos de tratamento.

A sobrevida sem progressão da população ITT é resumida na Tabela 1. A curva de Kaplan-Meier da PFS da população ITT é apresentada na Figura 1.

**Tabela 1: Tempo de sobrevida sem progressão por revisão da IRAC com base nos critérios do IMWG (teste de “log rank” estratificado) (População ITT)**

	<b>Pom+LD-Dex (N=302)</b>	<b>HD-Dex (N=153)</b>
Sobrevida sem progressão (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Censurados, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Com progressão/Mortos, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Tempo de sobrevida sem progressão (semanas)		
Mediana <sup>a</sup>	15,7	8,0
IC 95% bilateral <sup>b</sup>	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
IC 95% bilateral da razão de risco (Pom+LD-Dex:HD-Dex) <sup>c</sup>	0,45 [0,35; 0,59]	
Valor p bilateral pelo teste do “log-rank” <sup>d</sup>	<0,001	

Nota: IC=Intervalo de confiança; IRAC=Comissão de Adjudicação de Revisão Independente; NE = não estimável.

<sup>a</sup> A mediana baseia-se na estimativa de Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Intervalo de confiança de 95% sobre o tempo mediano da sobrevida sem progressão

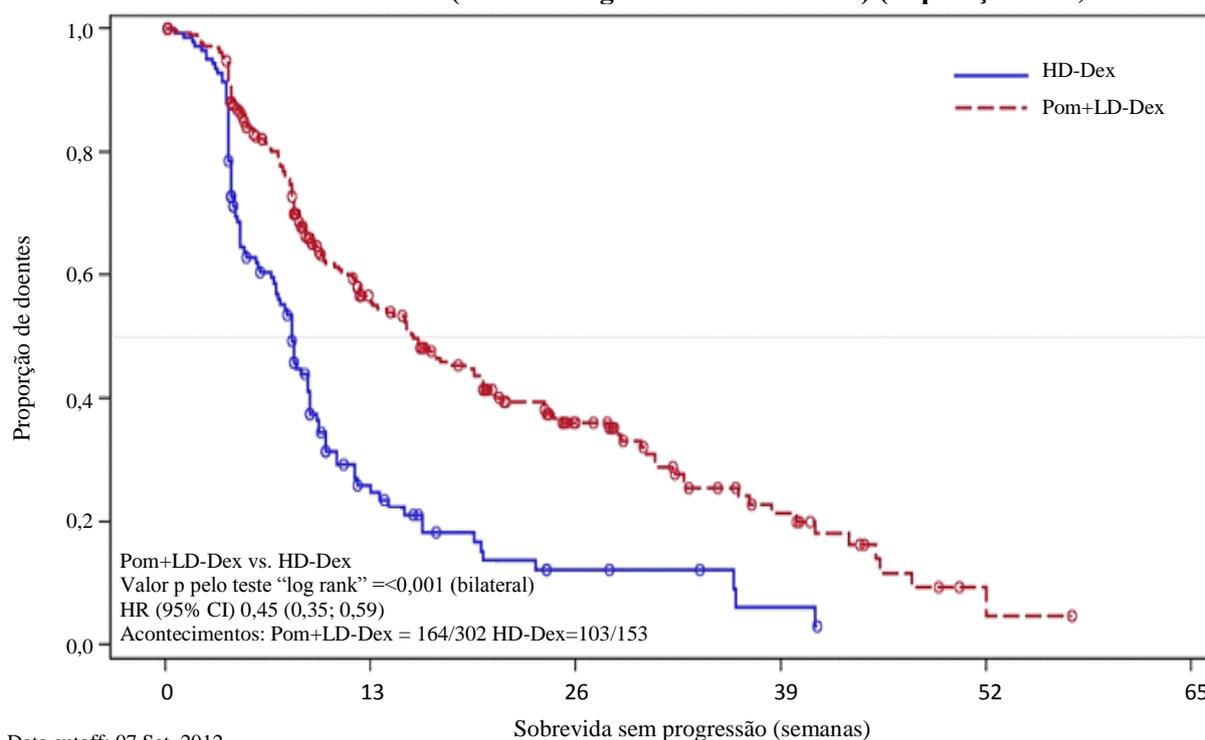
<sup>c</sup> Baseado no modelo de risco proporcional de Cox que compara as funções de risco associadas aos grupos de tratamento, estratificados por idades

(≤75 vs. >75), população de doença (refractária a Lenalidomida e a Bortezomib vs. não refractária aos dois medicamentos), e número anterior de terapêuticas antimieloma (=2 vs. >2).

<sup>d</sup> O valor p baseia-se no teste do “log-rank” estratificado com os mesmos fatores de estratificação que o modelo de Cox acima referido.

Fecho dos dados (*Data cutoff*): 07 Set. 2012

**Figura 1: Sobrevida sem progressão por revisão da resposta pela IRAC com base nos critérios do IMWG (teste de “log rank” estratificado) (População ITT)**



Data cutoff: 07 Set. 2012

A sobrevida global foi o objetivo secundário chave do estudo. Um total de 226 (74,8%) dos doentes do grupo de Pom + LD-Dex e 95 (62,1%) dos doentes do grupo de HD-Dex estavam vivos na data do fecho dos dados (07 Set. 2012). O tempo mediano de sobrevida global (*overall survival* - OS) com base nas estimativas de Kaplan-Meier não foi atingido para Pom + LD-Dex, mas previa-se que fosse pelo menos de 48 semanas, que é o limite inferior do IC 95%. O tempo mediano de OS no braço de HD-Dex foi de 34 semanas (IC 95%: 23,4; 39,9). A taxa sem acontecimentos ao fim de 1 ano foi de 52,6% ( $\pm$  5,72%) no braço de Pom + LD-Dex e de 28,4% ( $\pm$  7,51%) no braço de HD-Dex. A diferença na OS entre os dois grupos de tratamento foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

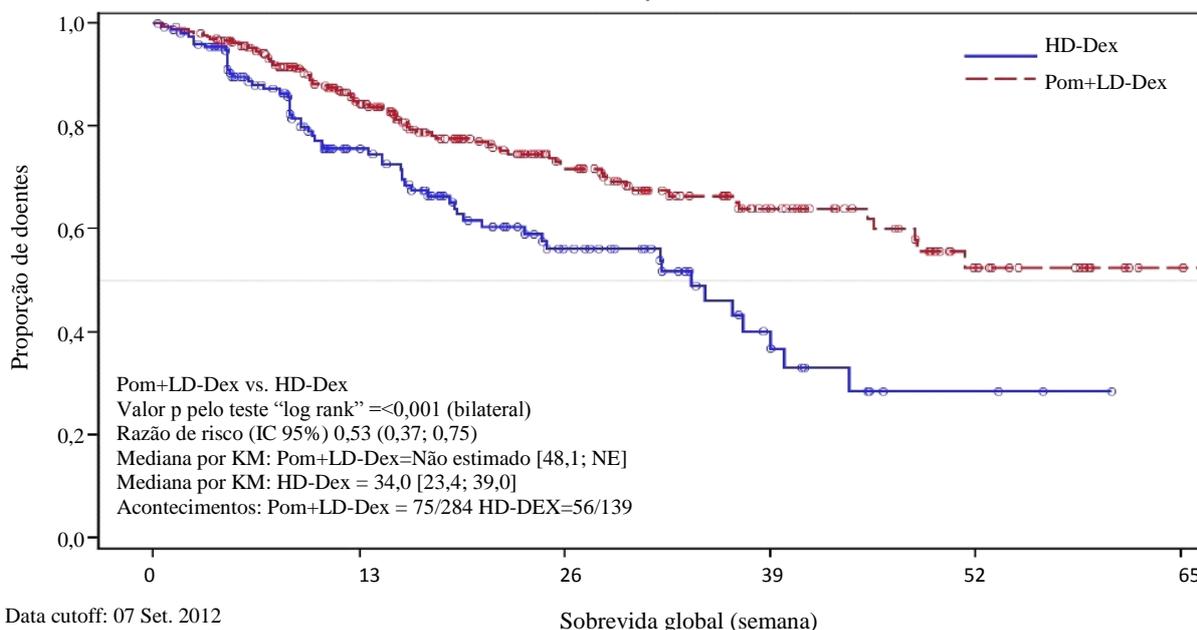
A sobrevida global da população ITT é resumida na Tabela 2. A curva de Kaplan-Meier da OS da população ITT é apresentada na Figura 2.

Com base nos resultados dos objetivos da PFS e da OS, a Comissão de Monitorização de Dados estabelecida para este estudo, recomendou que o estudo fosse completado e que os doentes do braço de HD-Dex passassem para o braço de Pom + LD-Dex.

**Tabela 2: Sobrevida global: População ITT**

	<b>Estatística</b>	<b>Pom+LD-Dex (N=302)</b>	<b>HD-Dex (N=153)</b>
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Censurados	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Mortos	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Tempo de sobrevida (semanas)	Mediana <sup>a</sup>	NE	34,0
	IC 95% bilateral <sup>b</sup>	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Razão de risco (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [IC 95% bilateral <sup>c</sup> ]		0,53 [0,37; 0,74]	
Valor p bilateral pelo teste do “log-rank” <sup>d</sup>		<0,001	

**Figura 2: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida global**



### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Imnovid em todos os subgrupos da população pediátrica no mieloma múltiplo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A pomalidomida é absorvida, com uma concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) que ocorre entre 2 e 3 horas, sendo absorvida pelo menos 73% após administração de uma dose oral única. A exposição

sistémica (AUC) da pomalidomida aumenta de maneira aproximadamente linear e proporcional à dose. Após doses múltiplas, a pomalidomida apresenta uma taxa de acumulação de 27 a 31% na AUC.

A coadministração com uma refeição de elevado teor de gorduras e de calorias diminui a velocidade de absorção, diminuindo a  $C_{max}$  plasmática média em aproximadamente 27%, mas tem um efeito mínimo na extensão global da absorção com uma diminuição da AUC média de 8%. Portanto, a pomalidomida pode ser administrada sem ter em consideração a ingestão de alimentos.

#### Distribuição

A pomalidomida tem um volume de distribuição aparente médio (Vd/F) entre 62 e 138 l no estado de equilíbrio. A pomalidomida distribui-se no sêmen humano de indivíduos saudáveis numa concentração de aproximadamente 67% do nível no plasma 4 horas pós-dose (aproximadamente o  $T_{max}$ ), após 4 dias de uma administração diária única de 2 mg. A ligação *in vitro* dos enantiómeros da pomalidomida às proteínas do plasma humano varia entre 12% e 44% e não depende da concentração.

#### Biotransformação

A pomalidomida é o principal componente circulante (aproximadamente 70% da radioatividade no plasma) *in vivo* em indivíduos saudáveis que receberam uma dose única oral de [ $^{14}C$ ]-pomalidomida (2 mg). Os metabolitos presentes não correspondiam a >10% do composto de origem ou da radioatividade total no plasma.

As vias metabólicas predominantes da radioatividade excretada são a hidroxilação com subsequente glucuronidação, ou a hidrólise. *In vitro*, as CYP1A2 e CYP3A4 foram identificadas como as principais enzimas envolvidas na hidroxilação da pomalidomida mediada pelas CYP, com contribuições menos importantes das CYP2C19 e CYP2D6. A pomalidomida também é um substrato da glicoproteína-P *in vitro*. A coadministração de pomalidomida com o inibidor potente das CYP3A4/5 e da P-gp, o cetoconazol, ou com o indutor potente das CYP3A4/5, a carbamazepina, não teve um efeito clinicamente relevante na exposição da pomalidomida. A coadministração da fluvoxamina, inibidor potente da CYP1A2, com a pomalidomida na presença do cetoconazol, aumentou a exposição média à pomalidomida em 107% com um intervalo de confiança de 90% [91% a 124%] em comparação com pomalidomida mais cetoconazol. Num segundo estudo para avaliar o efeito de um inibidor da CYP1A2 isoladamente no metabolismo, a coadministração de fluvoxamina isoladamente com pomalidomida aumentou a exposição média à pomalidomida em 125% com um intervalo de confiança de 90% [98% a 157%] em comparação com a pomalidomida isoladamente. Se forem coadministrados inibidores potentes da CYP1A2 (por ex., ciprofloxacina, enoxacina e fluvoxamina) com a pomalidomida, reduzir a dose de pomalidomida em 50%. A administração de pomalidomida em fumadores, sabendo-se que fumar tabaco induz a isoforma CYP1A2, não teve um efeito clinicamente relevante na exposição à pomalidomida em comparação com a exposição à pomalidomida observada em não fumadores.

Com base em dados *in vitro*, a pomalidomida não é um inibidor ou indutor das isoenzimas do citocromo P-450 e não inibe qualquer dos transportadores estudados. Não são de prever interações medicamentosas clinicamente relevantes quando a pomalidomida é coadministrada com substratos destas vias.

#### Eliminação

A pomalidomida é eliminada com uma semivida plasmática mediana de aproximadamente 9,5 horas em indivíduos saudáveis e aproximadamente 7,5 horas em doentes com mieloma múltiplo. A pomalidomida sofre uma depuração corporal total média (CL/F) de aproximadamente 7-10 l/h.

Após a administração oral única de [ $^{14}C$ ]-pomalidomida (2 mg) em indivíduos saudáveis, aproximadamente 73% e 15% da dose radioativa foi eliminada respetivamente na urina e nas fezes, sendo aproximadamente 2% e 8% do carbono radioativo administrado eliminado na forma de pomalidomida na urina e fezes.

A pomalidomida é extensivamente metabolizada antes da excreção, sendo os metabolitos resultantes eliminados principalmente na urina. Os 3 metabolitos predominantes na urina (formados por hidrólise

ou hidroxilação com subsequente glucuronidação) correspondem respetivamente a cerca de 23%, 17% e 12% da dose na urina.

Os metabolitos dependentes da CYP correspondem a aproximadamente 43% da radioatividade total excretada, enquanto que os metabolitos hidrolíticos não dependentes das CYP correspondem a 25% e a excreção de pomalidomida não alterada corresponde a 10% (2% na urina e 8% nas fezes).

#### Farmacocinética populacional

Com base na análise farmacocinética populacional utilizando um modelo bicompartimental, indivíduos saudáveis e doentes com MM apresentaram uma depuração aparente ( $CL/F$ ) e um volume de distribuição central aparente ( $V_2/F$ ) comparáveis. Nos tecidos periféricos, a pomalidomida foi captada preferencialmente por tumores com uma depuração da distribuição periférica aparente ( $Q/F$ ) e um volume de distribuição periférico aparente ( $V_3/F$ ) respetivamente 3,7 vezes e 8 vezes mais elevados do que nos de indivíduos saudáveis.

#### População pediátrica

Não existem dados disponíveis sobre a administração da pomalidomida a crianças ou adolescentes (< 18 anos de idade).

#### Idosos

Com base nas análises de farmacocinética populacional em indivíduos saudáveis e em doentes com mieloma múltiplo, não se observou uma influência significativa da idade (19-83 anos) na depuração oral da pomalidomida. Em estudos clínicos, não foram necessários ajustes posológicos em doentes idosos expostos à pomalidomida (> 65 anos de idade). Ver secção 4.2.

#### Compromisso renal

As análises de farmacocinética populacional mostraram que os parâmetros farmacocinéticos da pomalidomida não foram notavelmente afetados em doentes com compromisso renal (definido pela depuração da creatinina ou pela taxa de filtração glomerular estimada [TFGe]) em comparação com doentes com uma função renal normal ( $CrCl \geq 60$  ml/minuto). A exposição média normalizada da AUC à pomalidomida foi de 98,2% com um intervalo de confiança de 90% [77,4% a 120,6%] em doentes com compromisso renal moderado ( $TFGe \geq 30$  a  $\leq 45$  ml/minuto/ $1,73$  m<sup>2</sup>) em comparação com doentes com uma função renal normal. A exposição média normalizada da AUC à pomalidomida foi de 100,2% com um intervalo de confiança de 90% [79,7% a 127,0%] em doentes com compromisso renal grave que não requerem diálise ( $CrCl < 30$  ou  $TFGe < 30$  ml/minuto/ $1,73$  m<sup>2</sup>) em comparação com doentes com uma função renal normal. A exposição média normalizada da AUC à pomalidomida aumentou 35,8% com um IC de 90% [7,5% a 70,0%] em doentes com compromisso renal grave que requerem diálise ( $CrCl < 30$  ml/minuto que requer diálise) em comparação com doentes com uma função renal normal. As alterações médias na exposição à pomalidomida em cada um destes grupos de compromisso renal não apresentam uma magnitude que requeira ajustes posológicos.

#### Compromisso hepático

Os parâmetros farmacocinéticos alteraram-se de forma modesta em doentes com compromisso hepático (definido pelos critérios de Child-Pugh) em comparação com indivíduos saudáveis. A exposição média à pomalidomida aumentou em 51% com um intervalo de confiança de 90% [9% a 110%] em doentes com compromisso hepático ligeiro em comparação com indivíduos saudáveis. A exposição média à pomalidomida aumentou em 58% com um intervalo de confiança de 90% [13% a 119%] em doentes com compromisso hepático moderado em comparação com indivíduos saudáveis. A exposição média à pomalidomida aumentou em 72% com um intervalo de confiança de 90% [24% a 138%] em doentes com compromisso hepático grave em comparação com indivíduos saudáveis. Os aumentos médios na exposição à pomalidomida em cada um destes grupos de compromisso não são de uma magnitude que exijam ajustes posológicos ou de regime de tratamento (ver secção 4.2).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Estudos de toxicologia de dose repetida

Em ratos, a administração crónica da pomalidomida em doses de 50, 250 e 1.000 mg/kg/dia durante 6 meses foi bem tolerada. Não se observaram resultados adversos até 1.000 mg/kg/dia (razão de exposição de 175 vezes uma dose clínica de 4 mg).

Em macacos, a pomalidomida foi avaliada em estudos de dose repetida com uma duração até 9 meses. Nestes estudos, os macacos apresentaram uma maior sensibilidade aos efeitos da pomalidomida do que os ratos. As toxicidades principais observadas em macacos estavam associadas aos sistemas hematopoiético e linforeticular. No estudo de 9 meses em macacos com doses de 0,05; 0,1 e 1 mg/kg/dia, observaram-se morbidade e eutanásia precoce de 6 animais com a dose de 1 mg/kg/dia que foram atribuídas a efeitos imunossupressores (infecção estafilocócica, diminuição de linfócitos no sangue periférico, inflamação crónica do intestino grosso, depleção linfóide a nível histológico e hipocelularidade da medula óssea) em exposição elevadas à pomalidomida (razão de exposição 15 vezes uma dose clínica de 4 mg). Estes efeitos imunossupressores resultaram em eutanásia precoce de 4 macacos devido a um mau estado de saúde (fezes líquidas, inapetência, ingestão alimentar diminuída e perda de peso); a avaliação histopatológica destes animais revelou inflamação crónica do intestino grosso e atrofia das vilosidades do intestino delgado. A infecção estafilocócica foi observada em 4 macacos, dos quais 3 responderam a tratamento com antibióticos e 1 morreu sem tratamento. Além disso, observações consistentes com leucemia mielóide aguda levou à eutanásia de 1 macaco; as observações clínicas e a patologia clínica e /ou alterações da medula óssea observadas neste animal foram consistentes com imunossupressão. Também se observou proliferação mínima ou ligeira dos canais biliares com aumentos associados da ALP e da GGT na dose de 1 mg/kg/dia. A avaliação dos animais que recuperaram indicou que todas as observações relacionadas com o tratamento foram reversíveis decorridas 8 semanas após interrupção da administração, com exceção da proliferação dos canais biliares intra-hepáticos observada num animal no grupo de 1 mg/kg/dia. O nível de efeito adverso não observado (*No Observed Adverse Effect Level* – NOAEL) foi de 0,1 mg/kg/dia (razão de exposição 0,5 vezes uma dose clínica de 4 mg).

#### Genotoxicidade/Carcinogenicidade

A pomalidomida não foi mutagénica em ensaios de mutação em bactérias e mamíferos e não induziu alterações cromossómicas em linfócitos de sangue periférico humano ou na formação de micronúcleos em eritrócitos policromáticos da medula óssea de ratos aos quais se administraram doses até 2.000 mg/kg/dia. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade.

#### Fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial

Num estudo de fertilidade e do desenvolvimento embrionário inicial em ratos, a pomalidomida foi administrada a machos e fêmeas nas doses de 25, 250 e 1.000 mg/kg/dia. O exame uterino do Dia 13 da gestação revelou uma diminuição do número médio de embriões viáveis e um aumento de perdas pós-implantação em todos os níveis de dose. Portanto, o NOAEL para estes efeitos observados foi <25 mg/kg/dia (AUC<sub>24h</sub> foi de 39.960 ng•h/ml (nanogramas•hora/mililitros) neste nível de dose mais baixa testado e a razão de exposição foi 99 vezes uma dose clínica de 4 mg). Quando os machos tratados neste estudo foram acasalados com fêmeas não tratadas, todos os parâmetros uterinos foram comparáveis aos dos controlos. Com base nestes resultados, os efeitos observados foram atribuídos ao tratamento das fêmeas.

#### Desenvolvimento embriofetal

Verificou-se que a pomalidomida é teratogénica em ratos e coelhos quando administrada durante o período mais importante da organogénese. No estudo de toxicidade do desenvolvimento embriofetal no rato, observaram-se malformações de ausência de bexiga, ausência de tiroide, e fusão e alinhamento incorreto dos elementos vertebrais dorsais e lombares (arcos central e/ou neural) em todos os níveis de dose (25, 250 e 1.000 mg/kg/dia).

Não se observou toxicidade materna neste estudo. Portanto, o NOAEL materno foi de 1.000 mg/kg/dia e o NOAEL para a toxicidade do desenvolvimento foi <25 mg/kg/dia (AUC<sub>24h</sub> foi de 34.340 ng•h/ml no Dia 17 da gestação neste nível de dose mais baixa testado e a razão de exposição foi 85 vezes uma

dose clínica de 4 mg). Em coelhos, a pomalidomida em doses que variaram entre 10 a 250 mg/kg produziu malformações do desenvolvimento embriofetal. Observou-se, em todas as doses, aumento das anomalias cardíacas com aumento significativo na dose de 250 mg/kg/dia. Nas doses de 100 e 250 mg/kg/dia, observaram-se aumentos ligeiros das perdas pós-implantação e diminuições ligeiras dos pesos corporais fetais. Na dose de 250 mg/kg/dia, as malformações fetais incluíram anomalias dos membros (membros anteriores e posteriores em flexão e/ou rotação, dedos separados e ou ausentes) e malformações esqueléticas associadas (metacarpo não ossificado, falange e metacarpo mal alinhados, dedo ausente, falange não ossificada, e tibia curta não ossificada ou curva); dilatação moderada do ventrículo lateral do cérebro; posicionamento anormal da artéria subclávia direita; lobo médio dos pulmões ausente; rim com posicionamento baixo; morfologia do fígado alterada; pélvis incompleta ou não ossificada; uma média aumentada de costelas torácicas supranumerárias e uma média diminuída de tarsos ossificados. Observou-se diminuição ligeira do ganho de peso corporal materno, diminuição significativa dos triglicéridos e diminuição significativa dos pesos absoluto e relativo do baço nas doses de 100 e 250 mg/kg/dia. O NOAEL materno foi de 10 mg/kg/dia e o NOAEL do desenvolvimento foi <10 mg/kg/dia (AUC<sub>24h</sub> foi de 418 ng•h/ml no Dia 19 da gestação neste nível de dose mais baixa testado, que foi semelhante ao obtido com uma dose clínica de 4 mg).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula:

Manitol

Amido pré-gelatinizado

Fumarato sódico de estearilo

#### Invólucro da cápsula:

O invólucro da cápsula de 1 mg contém gelatina, dióxido de titânio (E171), indigotina (E132) e óxido de ferro amarelo (E172) e tinta branca e preta.

#### Tinta da impressão:

O invólucro da cápsula de 1 mg contém: tinta branca - goma-laca, dióxido de titânio (E171), simeticona, propilenoglicol (E1520) e hidróxido de amónia (E527); tinta preta - goma-laca, óxido de ferro preto (E172), propilenoglicol (E1520) e hidróxido de amónio (E527).

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

As cápsulas são acondicionadas em blisters de cloreto de polivinilo (PVC)/ policlorotrifluoroetileno (PCTFE) com folha de alumínio de premir.

Dimensão da embalagem: 21 cápsulas.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

As cápsulas não devem ser abertas ou mastigadas. Se o pó de pomalidomida entrar em contacto com a pele, a pele deve ser lavada de imediato e muito bem com água e sabão. Se a pomalidomida entrar em contacto com as mucosas, estas devem ser abundantemente lavadas com água.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. O medicamento não utilizado deve ser devolvido ao farmacêutico no fim do tratamento.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/850/001

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 05 de agosto de 2013

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Imnovid 2 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 2 mg de pomalidomida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Imnovid 2 mg cápsulas: Cápsula de gelatina de tamanho 2, com tampa azul escura opaca e corpo cor-de-laranja opaco com “POML 2 mg” impresso em tinta branca.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Imnovid em combinação com a dexametasona é indicado no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recidiva e refratário que tenham recebido pelo menos dois tratamentos prévios, incluindo lenalidomida e bortezomib, e demonstraram progressão da doença na última terapêutica.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e monitorizado sob supervisão de médicos com experiência no tratamento de mieloma múltiplo.

#### Posologia

A dose inicial recomendada de Innovid é de 4 mg uma vez por dia tomados por via oral nos Dias 1 a 21 em ciclos repetidos de 28 dias. A dose recomendada de dexametasona é de 40 mg uma vez por dia, por via oral, nos Dias 1, 8, 15 e 22 em cada ciclo de tratamento de 28 dias.

A dose será mantida ou modificada em consequência dos resultados clínicos e laboratoriais.

O tratamento deve ser interrompido em caso de progressão da doença.

#### Modificação ou interrupção da dose de pomalidomida

As instruções relativas à interrupção ou diminuição da dose de pomalidomida relacionadas com reações adversas hematológicas são descritas na tabela seguinte:

- *Instruções para modificação da dose de pomalidomida*

<b>Toxicidade</b>	<b>Modificação da dose</b>
<b>Neutropenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAN* &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l ou neutropenia febril (febre ≥38,5°C e CAN &lt; 1 x 10<sup>9</sup>/l)</li> </ul>	Interromper o tratamento com pomalidomida, verificar semanalmente o hemograma.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAN regressa a ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Reiniciar o tratamento com a pomalidomida na dose de 3 mg por dia.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Em cada diminuição subsequente &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Interromper o tratamento com pomalidomida
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAN volta a ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Reiniciar o tratamento com pomalidomida numa dose 1 mg inferior à dose anterior.
<b>Trombocitopenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contagem de plaquetas &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Interromper o tratamento com pomalidomida, verificar semanalmente o hemograma.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contagem de plaquetas regressa a ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Reiniciar o tratamento com pomalidomida na dose de 3 mg por dia.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Em cada diminuição subsequente &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Interromper o tratamento com pomalidomida
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contagem de plaquetas regressa a ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Reiniciar o tratamento com pomalidomida numa dose 1 mg inferior à dose anterior

\*CAN – contagem absoluta de neutrófilos

Para iniciar um novo ciclo de pomalidomida, a contagem de neutrófilos deve ser ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l, e a contagem de plaquetas deve ser ≥50 x 10<sup>9</sup>/l.

Em caso de neutropenia, o médico deve ponderar a utilização de fatores de crescimento.

No caso de outras reações adversas de Grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a pomalidomida, parar o tratamento e reiniciar o tratamento numa dose 1 mg inferior à dose anterior quando a reação adversa estiver resolvida para um grau ≤ 2 de acordo com o critério do médico.

Se as reações adversas ocorrerem após diminuições da dose para 1 mg, o medicamento deve ser descontinuado.

A interrupção ou a descontinuação da pomalidomida deve ser considerada em casos de erupção cutânea de grau 2-3. A pomalidomida tem de ser descontinuada nos casos de angioedema, e de erupção cutânea, exantema esfoliativo ou bulhoso de grau 4 e não deve ser retomada após a descontinuação devida a estas reações.

Se forem coadministrados inibidores potentes da CYP1A2 (p. ex., ciprofloxacina, enoxacina e fluvoxamina) com a pomalidomida, reduzir a dose de pomalidomida em 50%.

• *Instruções para modificação da dose de dexametasona*

<b>Toxicidade</b>	<b>Modificação da dose</b>
Dispepsia = Grau 1-2  Dispepsia ≥ Grau 3	Manter a dose e tratar com anti-histamínicos (H <sub>2</sub> ) ou equivalente. Diminuir a dose em um nível caso os sintomas persistam.  Suspender a dose até ao controlo dos sintomas. Quando for retomada a dose adicionar um anti-histamínico H <sub>2</sub> ou equivalente e diminuir a dose em um nível.
Edema ≥ Grau 3	Utilizar diuréticos na medida do necessário e diminuir a dose em um nível.
Confusão ou alterações do humor ≥ Grau 2	Suspender a dose até à resolução dos sintomas. Quando for retomada a dose diminuir em um nível.
Fraqueza muscular ≥ Grau 2	Suspender a dose até a fraqueza muscular ser ≤ Grau 1. Recomeçar com a dose diminuída em um nível.
Hiperglicemia ≥ Grau 3	Diminuir a dose em um nível. Tratar com insulina ou hipoglicemiantes orais como necessário.
Pancreatite aguda	Descontinuar o doente do regime de tratamento com dexametasona.
Outros acontecimentos adversos ≥ Grau 3 relacionados com a dexametasona	Interromper o tratamento com dexametasona até à resolução dos sintomas para ≤ Grau 2. Recomeçar com a dose diminuída em um nível.

Níveis de redução da dose de dexametasona:

Níveis de redução da dose (≤ 75 anos de idade): Dose inicial 40 mg; nível de dose 1- 20 mg; nível de dose 2: 10 mg nos dias 1, 8, 15 e 22 em cada ciclo de tratamento de 28 dias.

Níveis de redução da dose (> 75 anos de idade): Dose inicial 20 mg; nível de dose 1- 12 mg; nível de dose 2 - 8 mg nos dias 1, 8, 15 e 22 em cada ciclo de tratamento de 28 dias.

Caso a recuperação das toxicidades se prolongue para além de 14 dias, a dose de dexametasona será diminuída em um nível de dose.

### Populações Especiais

#### População Pediátrica

Não existe utilização relevante de Imnovid em crianças entre os 0 e 17 anos de idade para indicação de mieloma múltiplo.

#### Idosos

Não são necessários ajustes posológicos para a pomalidomida. Em doentes com > 75 anos de idade, a dose inicial de dexametasona é de 20 mg uma vez por dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 em cada ciclo de tratamento de 28 dias.

#### Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos para a pomalidomida em doentes com compromisso renal. Nos dias de hemodiálise, os doentes devem tomar a sua dose de pomalidomida a seguir à hemodiálise.

#### Compromisso hepático

Doentes com uma bilirrubina sérica total > 2,0 mg/dl foram excluídos dos estudos clínicos. O compromisso hepático tem um efeito modesto na farmacocinética da pomalidomida (ver secção 5.2). Não é necessário um ajuste da dose inicial de pomalidomida em doentes com compromisso hepático conforme definido pelos critérios de Child-Pugh. Contudo, os doentes com compromisso hepático devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente à ocorrência de reações adversas e deve proceder-se à redução ou interrupção da dose de pomalidomida, conforme necessário.

### Modo de administração

Via oral.

Imnovid deve ser tomado à mesma hora todos os dias. As cápsulas não devem ser abertas, partidas nem mastigadas (ver secção 6.6). Este medicamento deve ser engolido inteiro, de preferência com água, com ou sem alimentos. Se o doente se esquecer de tomar uma dose de Innovid num dia, então o doente deve tomar a dose normal prescrita, como previsto no dia seguinte. O doente não deve ajustar a dose para compensar uma dose esquecida nos dias anteriores.

Recomenda-se que se prima apenas uma extremidade da cápsula para a retirar do blister reduzindo, por conseguinte, o risco de deformação ou de quebra da cápsula.

### **4.3 Contraindicações**

- Gravidez.
- Mulheres com potencial para engravidar, a não ser que sejam cumpridas todas as condições do Programa de Prevenção da Gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Doentes do sexo masculino que não possam seguir ou cumprir as medidas contraceptivas requeridas (ver secção 4.4).
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Teratogenicidade

A pomalidomida não pode ser tomada durante a gravidez uma vez que é esperado um efeito teratogénico. A pomalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida. A talidomida é uma substância teratogénica conhecida no ser humano que causa malformações congénitas graves com perigo de vida. Verificou-se que a pomalidomida é teratogénica em ratos e coelhos quando administrada durante o período mais importante da organogénese (ver secção 5.3).

Todas as doentes devem cumprir as condições do Programa de Prevenção da Gravidez a menos que exista uma prova segura de que a doente não tem potencial para engravidar.

#### Critérios para mulheres que não têm potencial para engravidar

A doente ou a parceira de um doente é considerada sem potencial para engravidar caso cumpra pelo menos um dos seguintes critérios:

- idade  $\geq 50$  anos e naturalmente amenorreica durante  $\geq 1$  ano\*
- insuficiência ovárica prematura confirmada por um especialista em ginecologia
- salpingo-ooforectomia bilateral ou histerectomia prévias
- genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

\*A amenorreia posterior à terapêutica antineoplásica ou durante a amamentação não exclui o potencial para engravidar.

#### Orientação

A pomalidomida está contraindicada em mulheres com potencial para engravidar, a menos que sejam cumpridos todos os seguintes pontos:

- a mulher compreende o risco teratogénico previsto para o feto;
- compreende a necessidade de uma contraceção eficaz, sem interrupção, 4 semanas antes de iniciar o tratamento, ao longo de toda a duração do tratamento e 4 semanas após o fim do tratamento;
- mesmo que uma mulher com potencial para engravidar tenha amenorreia, tem de seguir todos os conselhos sobre contraceção eficaz;
- deve ser capaz de cumprir as medidas contraceptivas eficazes;
- está informada e compreende as possíveis consequências da gravidez e a necessidade de consultar rapidamente um médico se existir o risco de gravidez;

- compreende a necessidade de iniciar o tratamento assim que a pomalidomida for dispensada, após obtenção de teste de gravidez negativo;
- compreende a necessidade e aceita submeter-se a um teste de gravidez de 4 em 4 semanas, exceto no caso de laqueação das trompas confirmada;
- reconhece que compreende os perigos e as precauções necessárias associadas à utilização da pomalidomida.

O médico prescritor tem de certificar-se de que, em mulheres com potencial para engravidar:

- a doente cumpre as condições do Programa de Prevenção da Gravidez, incluindo confirmação de que possui um nível adequado de compreensão;
- a doente reconheceu as condições anteriormente mencionadas.

Para os doentes do sexo masculino a tomarem pomalidomida, os dados farmacocinéticos demonstraram que a pomalidomida está presente no sémen humano. Como precaução, todos os doentes do sexo masculino a tomarem pomalidomida têm de cumprir as seguintes condições:

- o doente compreende o risco teratogénico previsto se tiverem atividade sexual com uma mulher grávida ou uma mulher com potencial para engravidar;
- o doente compreende a necessidade de utilizar um preservativo se tiver atividade sexual com uma mulher grávida ou uma mulher com potencial para engravidar que não utiliza métodos contraceptivos eficazes, durante o tratamento e durante 7 dias após interrupção da dose e/ou cessação do tratamento. Os homens vasectomizados devem utilizar um preservativo se tiverem atividade sexual com uma mulher grávida ou uma mulher com potencial para engravidar pois o fluido seminal pode ainda conter pomalidomida mesmo na ausência de espermatozóides.
- o doente compreende que se a parceira engravidar enquanto ele estiver a tomar pomalidomida ou 7 dias após ele parar de tomar pomalidomida deve informar imediatamente o médico que o trata, e que se recomenda que a parceira seja encaminhada para um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e aconselhamento.

### Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método de contraceção eficaz durante 4 semanas antes de iniciarem a terapêutica, durante a terapêutica e durante 4 semanas após a terapêutica com pomalidomida e mesmo em caso de interrupção da dose, a menos que a doente se comprometa a manter uma abstinência absoluta e contínua confirmada mensalmente. Se não for estabelecida uma contraceção eficaz, a doente tem de ser encaminhada para um profissional de saúde qualificado para aconselhamento em contraceção, para que possa ser iniciada uma contraceção.

Podem considerar-se como exemplos de métodos de contraceção adequados, os seguintes:

- Implante
- Dispositivo intrauterino com levonorgestrel
- Depósito de acetato de medroxiprogesterona
- Laqueação das trompas
- Relações sexuais apenas com um parceiro vasectomizado; a vasectomia tem de ser confirmada por duas análises negativas ao sémen
- Pílulas de inibição da ovulação só com progesterona (i.e. desogestrel)

Devido ao aumento do risco de tromboembolia venosa em doentes com mieloma múltiplo que estejam a tomar pomalidomida e dexametasona, os contraceptivos orais combinados não são recomendados (ver também secção 4.5). Se uma doente estiver a utilizar contraceção oral combinada, deve mudar para um dos métodos eficazes listados acima. O risco de tromboembolia venosa continua durante 4 a 6 semanas após a interrupção da contraceção oral combinada. A eficácia dos contraceptivos esteróides pode ser reduzida durante o tratamento concomitante com dexametasona (ver secção 4.5).

Os implantes e os dispositivos intrauterinos com levonorgestrel estão associados a um aumento do risco de infeção na altura da inserção e hemorragia vaginal irregular. Devem considerar-se antibióticos profiláticos, particularmente em doentes com neutropenia.

A inserção de dispositivos intrauterinos com cobre não é recomendada devido aos potenciais riscos de infecção na altura da inserção e perda de sangue menstrual que pode comprometer as doentes com neutropenia ou trombocitopenia grave.

#### Teste de gravidez

De acordo com a prática local, têm de ser efetuados testes de gravidez supervisionados por um médico com uma sensibilidade mínima de 25 mUI/ml em mulheres com potencial para engravidar, conforme descrito em seguida. Esta exigência inclui mulheres com potencial para engravidar que mantenham uma abstinência absoluta e contínua. O teste de gravidez, a prescrição e a dispensa devem ocorrer, de preferência, no mesmo dia. A dispensa da pomalidomida a mulheres com potencial para engravidar deve ocorrer num prazo de 7 dias após a prescrição.

#### Antes de iniciar o tratamento

Durante a consulta em que a pomalidomida é prescrita tem de ser efetuado um teste de gravidez supervisionado por um médico, ou nos 3 dias antes da visita ao médico prescritor, se a doente estiver a utilizar uma contraceção eficaz há, pelo menos, 4 semanas. O teste tem de assegurar que a doente não está grávida quando iniciar o tratamento com pomalidomida.

#### Seguimento e fim do tratamento

O teste de gravidez supervisionado por um médico tem de ser repetido de 4 em 4 semanas, incluindo 4 semanas após o fim do tratamento, exceto no caso de laqueação das trompas confirmada. Estes testes de gravidez devem ser efetuados no dia da visita da prescrição ou nos 3 dias anteriores à visita ao médico prescritor.

#### Homens

A pomalidomida está presente no sémen humano durante o tratamento. Como precaução, e tendo em consideração populações especiais com períodos de eliminação potencialmente prolongados como, por exemplo, no compromisso renal, todos os doentes do sexo masculino a tomarem pomalidomida, incluindo os que fizeram uma vasectomia, têm de utilizar preservativos durante o tratamento, durante a interrupção da dose e durante 7 dias após a cessação do tratamento se a sua parceira estiver grávida ou tiver potencial para engravidar e não utilizar contraceção.

Os doentes não podem doar sémen ou espermatozóides durante o tratamento (incluindo durante interrupções da dose), e durante 7 dias após descontinuação da pomalidomida.

#### Precauções adicionais

Os doentes devem ser instruídos a não disponibilizar este medicamento a outra pessoa e a devolver todas as cápsulas não utilizadas ao seu farmacêutico no final do tratamento.

Os doentes não podem doar sangue, sémen ou espermatozóides durante o tratamento (incluindo durante interrupções da dose) e durante 7 dias após descontinuação da pomalidomida.

#### Materiais educativos e restrições de prescrição e dispensa

A fim de ajudar os doentes a evitar a exposição fetal à pomalidomida, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado fornecerá material educativo aos profissionais de saúde para reforçar as advertências sobre a teratogenicidade prevista da pomalidomida, para fornecer aconselhamento relativamente à contraceção antes do início da terapêutica e para fornecer orientação sobre a necessidade de efetuar testes de gravidez. O médico deve informar o doente sobre o risco teratogénico previsto e sobre medidas rigorosas de prevenção da gravidez conforme especificado no Programa de Prevenção da Gravidez e fornecer aos doentes a brochura educativa do doente apropriada, cartão do doente e/ou ferramenta equivalente de acordo com o sistema de cartão do doente implementado a nível nacional. Foi implementado um sistema nacional de distribuição controlada em colaboração com cada Autoridade Nacional Competente. O sistema de distribuição controlada inclui o uso de um cartão do doente e/ou ferramenta equivalente para o controlo da prescrição e/ou da dispensa e a recolha de dados detalhados relacionados com a indicação a fim de monitorizar rigorosamente a utilização em indicações não aprovadas (off-label) no território nacional. Idealmente, o teste de gravidez, a emissão de uma prescrição e a dispensa devem ocorrer no mesmo dia. A dispensa de pomalidomida a mulheres com potencial para engravidar deve ocorrer nos 7 dias após a prescrição e depois de um resultado negativo do teste de gravidez supervisionado por um médico. A prescrição para mulheres com

potencial para engravidar pode ter uma duração máxima de 4 semanas e a prescrição para todos os outros doentes pode ter uma duração máxima de 12 semanas.

#### Acontecimentos hematológicos

A neutropenia foi a reação adversa hematológica de Grau 3 ou 4 notificada com mais frequência em doentes com mieloma múltiplo em recidiva/refratário, seguida por anemia e trombocitopenia. Os doentes devem ser monitorizados para deteção de reações adversas hematológicas, especialmente neutropenia. Os doentes devem ser aconselhados a comunicar imediatamente episódios febris. Os médicos devem estar atentos aos sinais e sintomas de hemorragia dos doentes, incluindo epistaxe, especialmente em caso de medicação concomitante suscetível de poder induzir hemorragias (ver secção 4.8). No início do tratamento, deve realizar-se semanalmente a monitorização dos hemogramas, durante as primeiras 8 semanas e, em seguida, mensalmente. Pode ser necessária uma modificação da dose (ver secção 4.2). Os doentes podem necessitar de suporte com produtos derivados do sangue e/ou de fatores de crescimento.

#### Acontecimentos tromboembólicos

Doentes medicados com pomalidomida em combinação com a dexametasona desenvolveram acontecimentos tromboembólicos venosos (predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar) e acontecimentos trombóticos arteriais (enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral). Os doentes com fatores de risco conhecidos para tromboembolia – incluindo trombose anterior – devem ser cuidadosamente monitorizados. Devem ser tomadas medidas para tentar minimizar todos os fatores de risco modificáveis (por exemplo, tabagismo, hipertensão e hiperlipidemia). Os doentes e os médicos são aconselhados a estarem atentos aos sinais e sintomas de tromboembolia. Os doentes devem ser instruídos a procurarem cuidados médicos se desenvolverem sintomas tais como falta de ar, dor no peito, inchaço dos braços ou das pernas. Recomenda-se (a menos que contraindicada) terapêutica anticoagulante (como por ex., ácido acetilsalicílico, varfarina, heparina ou clopidogrel), especialmente em doentes com fatores adicionais de risco trombóticos. A decisão de adotar medidas profiláticas deve ser tomada cuidadosamente após uma avaliação cuidadosa dos fatores de risco subjacentes de cada doente. Em ensaios clínicos, os doentes receberam doses profiláticas de ácido acetilsalicílico ou terapêutica antitrombótica alternativa. A utilização de agentes eritropoiéticos comporta o risco de acontecimentos trombóticos incluindo tromboembolia. Desta forma, os agentes eritropoiéticos, bem como outros agentes que possam aumentar o risco de acontecimentos trombóticos, devem ser utilizados com precaução.

#### Neuropatia periférica

Os doentes com neuropatia periférica de Grau  $\geq 2$  foram excluídos dos ensaios clínicos com a pomalidomida. Devem ser tomadas as devidas precauções quando se considerar o tratamento destes doentes com pomalidomida.

#### Disfunção cardíaca significativa

Doentes com disfunção cardíaca significativa (insuficiência cardíaca congestiva [Classe III ou IV da *NY Heart Association*]; enfarte do miocárdio no prazo de 12 meses do início do tratamento; angina de peito instável ou pobremente controlada) foram excluídos dos ensaios clínicos com a pomalidomida. Foram notificados casos de insuficiência cardíaca, incluindo insuficiência cardíaca congestiva e edema pulmonar (ver secção 4.8), principalmente em doentes com doença cardíaca pré-existente ou com fatores de risco cardíaco. Devem ser tomadas as devidas precauções quando se considerar o tratamento destes doentes com pomalidomida, incluindo a monitorização periódica de sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca.

#### Síndrome de lise tumoral

Pode ocorrer síndrome de lise tumoral. Os doentes em maior risco de síndrome de lise tumoral são aqueles que apresentam uma carga tumoral elevada antes do tratamento. Estes doentes devem ser monitorizados atentamente e devem ser tomadas as precauções adequadas.

#### Segundas neoplasias malignas primárias

Foram comunicadas segundas neoplasias malignas primárias, tais como cancro da pele de tipo não melanoma, em doentes a receber pomalidomida (ver secção 4.8). Os médicos devem avaliar

cuidadosamente os doentes antes e durante o tratamento utilizando o rastreio oncológico padrão para a ocorrência de segundas neoplasias malignas primárias e instituir o tratamento conforme indicado.

#### Reação alérgica

Foram notificados casos de angioedema e reações dermatológicas graves (ver secção 4.8). Doentes com antecedentes de reações alérgicas graves associadas à talidomida ou à lenalidomida foram excluídos dos ensaios clínicos. Estes doentes podem estar em risco de reações de hipersensibilidade e não devem ser medicados com pomalidomida. Deve considerar-se a interrupção ou descontinuação da pomalidomida na erupção cutânea de grau 2-3. A pomalidomida deve ser descontinuada permanentemente em caso de angioedema, erupção cutânea de grau 4, dermatite esfoliativa ou bulhosa.

#### Tonturas e confusão

Foram comunicados casos de tonturas e confusão com a pomalidomida. Os doentes devem evitar situações em que as tonturas e a confusão podem ser problemáticas e não devem tomar outros medicamentos que possam causar tonturas ou confusão sem primeiro procurarem aconselhamento médico.

#### Doença pulmonar intersticial (DPI)

Foi observada DPI e acontecimentos relacionados incluindo casos de pneumonite, com a pomalidomida. Deve efetuar-se uma avaliação cuidadosa dos doentes com início agudo ou agravamento inexplicável dos sintomas pulmonares de modo a excluir a DPI. A pomalidomida deve ser interrompida mediante a investigação destes sintomas e se houver confirmação de DPI, deve iniciar-se um tratamento apropriado. A pomalidomida só deverá ser reiniciada após uma avaliação rigorosa dos benefícios e dos riscos.

#### Afeções hepáticas

Foram observados níveis acentuadamente elevados da alanina aminotransferase e da bilirrubina em doentes tratados com pomalidomida (ver secção 4.8). Também tem havido casos de hepatite que resultaram na descontinuação da pomalidomida. Recomenda-se a monitorização regular da função hepática durante os primeiros 6 meses de tratamento com pomalidomida e conforme clinicamente indicado daí em diante.

#### Infeções

A reativação da hepatite B foi notificada raramente em doentes a receberem pomalidomida em associação com dexametasona que foram anteriormente infetados com o vírus da hepatite B (VHB). Alguns destes casos progrediram para insuficiência hepática aguda, resultando em descontinuação da pomalidomida. Deve estabelecer-se o estado do vírus da hepatite B antes de se iniciar o tratamento com pomalidomida. Recomenda-se que os doentes com testes positivos para a infeção por VHB consultem um médico especializado no tratamento da hepatite B. Deve ter-se precaução quando se utiliza a pomalidomida em associação com dexametasona em doentes anteriormente infetados com o VHB, incluindo doentes que são positivos para o anti-HBc mas negativos para o HBsAg. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para despistar sinais e sintomas de infeção ativa pelo VHB durante a terapêutica.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Efeito de Imnovid sobre outros medicamentos

Não se prevê que a pomalidomida cause interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente relevantes devido à inibição ou indução da isoenzima P450 ou inibição de transportadores quando coadministrada com substratos destas enzimas ou transportadores. Não foi avaliado clinicamente o potencial deste tipo de interações medicamentosas, incluindo o impacto potencial da pomalidomida na farmacocinética de contraceptivos orais combinados (ver secção 4.4 Teratogenicidade).

#### Efeito de outros medicamentos sobre Imnovid

A pomalidomida é parcialmente metabolizada pelas CYP1A2 e CYP3A4/5. Também é um substrato da glicoproteína-P. A coadministração de pomalidomida com o cetoconazol, inibidor potente das

CYP3A4/5 e da P-gp, ou com a carbamazepina, indutor potente das CYP3A4/5, não teve um efeito clinicamente relevante na exposição da pomalidomida. A coadministração da fluvoxamina, inibidor potente da CYP1A2, com a pomalidomida na presença do cetoconazol, aumentou a exposição média à pomalidomida em 107% com um intervalo de confiança de 90% [91% a 124%] em comparação com pomalidomida mais cetoconazol. Num segundo estudo para avaliar a contribuição de um inibidor da CYP1A2 isoladamente para as alterações no metabolismo, a coadministração de fluvoxamina isoladamente com pomalidomida aumentou a exposição média à pomalidomida em 125% com um intervalo de confiança de 90% [98% a 157%] em comparação com a pomalidomida isoladamente. Se forem coadministrados inibidores potentes da CYP1A2 (por ex., ciprofloxacina, enoxacina e fluvoxamina) com a pomalidomida, reduzir a dose de pomalidomida em 50%.

#### Dexametasona

A coadministração de doses múltiplas de até 4 mg de pomalidomida com 20 mg a 40 mg de dexametasona (um indutor fraco a moderado de várias enzimas do CYP incluindo a CYP3A) a doentes com mieloma múltiplo não teve qualquer efeito sobre a farmacocinética da pomalidomida em comparação com a administração isolada de pomalidomida.

O efeito da dexametasona sobre a varfarina é desconhecido. Aconselha-se a monitorização atenta da concentração da varfarina durante o tratamento.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método de contraceção eficaz. Se ocorrer uma gravidez numa mulher tratada com pomalidomida, o tratamento tem de ser interrompido e a doente tem de ser encaminhada para um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e aconselhamento. Se ocorrer uma gravidez na parceira de um doente que esteja a tomar pomalidomida, recomenda-se que esta seja encaminhada para um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e aconselhamento. A pomalidomida está presente no sêmen humano. Como precaução, todos os doentes do sexo masculino a tomarem pomalidomida devem utilizar preservativos durante o tratamento, durante a interrupção da dose e durante 7 dias após a cessação do tratamento se a sua parceira estiver grávida ou tiver potencial para engravidar e não utilizar contraceção (ver secções 4.3 e 4.4).

#### Gravidez

É de prever um efeito teratogénico da pomalidomida no ser humano. A pomalidomida é contraindicada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar, a menos que sejam satisfeitas todas as condições do Programa de Prevenção da Gravidez, ver secção 4.3 e secção 4.4.

#### Amamentação

Desconhece-se se a pomalidomida é excretada no leite materno. A pomalidomida foi detetada no leite de ratos fêmea lactantes após administração à mãe. Devido ao potencial de reações adversas em lactentes causadas pela pomalidomida, tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação do medicamento tendo em conta a importância do medicamento para a mãe.

#### Fertilidade

Verificou-se que a pomalidomida tem um impacto negativo na fertilidade e é teratogénica em animais. A pomalidomida atravessou a placenta e foi detetada no sangue fetal após administração a coelhas gestantes. Ver secção 5.3.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Imnovid sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Foram notificados casos de fadiga, nível de consciência diminuído, confusão e tonturas com a utilização de pomalidomida. Caso sejam afetados, os doentes devem ser instruídos no sentido

de não conduzir, utilizar máquinas ou realizar atividades perigosas enquanto estiverem a ser tratados com pomalidomida.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência em estudos clínicos foram as doenças do sangue e do sistema linfático incluindo anemia (45,7%), neutropenia (45,3%) e trombocitopenia (27%); perturbações gerais e alterações no local de administração incluindo fadiga (28,3%), pirexia (21%) e edema periférico (13%), e infecções e infestações incluindo pneumonia (10,7%). Foram notificadas reações adversas de neuropatia periférica em 12,3% dos doentes e reações adversas embólicas ou trombóticas venosas em 3,3% dos doentes. As reações adversas de grau 3 ou 4 notificadas com mais frequência foram doenças do sangue e do sistema linfático incluindo neutropenia (41,7%), anemia (27%) e trombocitopenia (20,7%); infecções e infestações incluindo pneumonia (9%) e perturbações gerais e alterações no local de administração incluindo fadiga (4,7%), pirexia (3%) e edema periférico (1,3%). A reação adversa grave notificada com mais frequência foi a pneumonia (9,3%). Outras reações adversas graves notificadas incluíram neutropenia febril (4,0%), neutropenia (2,0%), trombocitopenia (1,7%) e reações adversas embólicas ou trombóticas venosas (1,7%).

As reações adversas tiveram a tendência de ocorrer mais frequentemente nos primeiros 2 ciclos de tratamento com pomalidomida.

##### Lista tabulada das reações adversas

No estudo aleatorizado CC-4047-MM-003, 302 doentes com mieloma múltiplo em recidiva e refratário foram expostos a 4 mg de pomalidomida administrada uma vez por dia durante 21 dias em cada ciclo de 28 dias em combinação com uma dose baixa de dexametasona semanalmente.

As reações adversas observadas em doentes tratados com pomalidomida mais dexametasona estão indicadas a seguir por classes de sistemas de órgãos e frequência para todas as reações adversas e para as reações adversas de Grau 3 ou 4.

As frequências das reações adversas são as que foram notificadas no braço da pomalidomida mais dexametasona do estudo CC-4047-MM-003 (n = 302) e de dados de pós-comercialização. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas de acordo com a orientação atual como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) e pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Todas as Reações Adversas /Frequência</b>	<b>Reações Adversas de Grau 3-4/ Frequência</b>
<b>Infeções e infestações</b>	<p><b>Muito frequentes</b> Pneumonia (infeções bacterianas, virais e fúngicas, incluindo infeções oportunistas)</p> <p><b>Frequentes</b> Sépsis neutropénica Broncopneumonia Bronquite Infeção das vias respiratórias Infeção das vias respiratórias superiores Nasofaringite Herpes zoster</p> <p><b>Desconhecido</b> Reativação da hepatite B</p>	<p><b>Frequentes</b> Sépsis neutropénica Pneumonia (infeções bacterianas, virais e fúngicas, incluindo infeções oportunistas) Broncopneumonia Infeção das vias respiratórias Infeção das vias respiratórias superiores</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Bronquite Herpes zoster</p> <p><b>Desconhecido</b> Reativação da hepatite B</p>
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)</b>	<p><b>Pouco frequentes</b> Carcinoma basocelular da pele Carcinoma das células escamosas da pele</p>	<p><b>Pouco frequentes</b> Carcinoma basocelular da pele Carcinoma das células escamosas da pele</p>
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	<p><b>Muito frequentes</b> Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia</p> <p><b>Frequentes</b> Neutropenia febril Pancitopenia*</p>	<p><b>Muito frequentes</b> Neutropenia Trombocitopenia Anemia</p> <p><b>Frequentes</b> Neutropenia febril Leucopenia Pancitopenia*</p>
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	<p><b>Muito frequentes</b> Diminuição do apetite</p> <p><b>Frequentes</b> Hipercalemia Hiponatremia Hiperuricemia*</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Síndrome de lise tumoral*</p>	<p><b>Frequentes</b> Hipercalemia Hiponatremia Hiperuricemia*</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Diminuição do apetite Síndrome de lise tumoral*</p>
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	<p><b>Frequentes</b> Estado confusional</p>	<p><b>Frequentes</b> Estado confusional</p>
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	<p><b>Frequentes</b> Diminuição do nível de consciência Neuropatia sensorial periférica Tonturas Tremores Hemorragia intracraniana*</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Acidente vascular cerebral*</p>	<p><b>Frequentes</b> Diminuição do nível de consciência</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Neuropatia sensorial periférica Tonturas Tremores Acidente vascular cerebral* Hemorragia intracraniana*</p>

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Todas as Reações Adversas /Frequência</b>	<b>Reações Adversas de Grau 3-4/ Frequência</b>
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Vertigens	<b><u>Frequentes</u></b> Vertigens
<b>Vasculopatias</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Trombose venosa profunda	<b><u>Pouco frequentes</u></b> Trombose venosa profunda
<b>Cardiopatias</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Insuficiência cardíaca* Fibrilhação auricular* Enfarte do miocárdio*	<b><u>Frequentes</u></b> Insuficiência cardíaca* Fibrilhação auricular*  <b><u>Pouco frequentes</u></b> Enfarte do miocárdio*
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Angioedema* Urticária*	<b><u>Pouco frequentes</u></b> Angioedema* Urticária*
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Dispneia Tosse  <b><u>Frequentes</u></b> Embolia pulmonar Epistaxe* Doença pulmonar intersticial*	<b><u>Frequentes</u></b> Dispneia  <b><u>Pouco frequentes</u></b> Embolia pulmonar Tosse Epistaxe* Doença pulmonar intersticial*
<b>Doenças gastrointestinais</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Diarreia Náuseas Obstipação  <b><u>Frequentes</u></b> Vômitos Hemorragia gastrointestinal	<b><u>Frequentes</u></b> Diarreia Vômitos Obstipação  <b><u>Pouco frequentes</u></b> Náuseas Hemorragia gastrointestinal
<b>Afeções hepatobiliares</b>	<b><u>Pouco frequentes</u></b> Hiperbilirrubinemia Hepatite*	<b><u>Pouco frequentes</u></b> Hiperbilirrubinemia
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Erupção cutânea Prurido	<b><u>Frequentes</u></b> Erupção cutânea
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Dor óssea Espasmos musculares	<b><u>Frequentes</u></b> Dor óssea  <b><u>Pouco frequentes</u></b> Espasmos musculares
<b>Doenças renais e urinárias</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Insuficiência renal Retenção urinária	<b><u>Frequentes</u></b> Insuficiência renal  <b><u>Pouco frequentes</u></b> Retenção urinária
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Dor pélvica	<b><u>Frequentes</u></b> Dor pélvica
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Fadiga Pirexia Edema periférico	<b><u>Frequentes</u></b> Fadiga Pirexia Edema periférico

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Todas as Reações Adversas /Frequência</b>	<b>Reações Adversas de Grau 3-4/ Frequência</b>
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	<p><b>Frequentes</b></p> Diminuição da contagem de neutrófilos Diminuição da contagem de leucócitos Diminuição da contagem de plaquetas Aumento da alanina aminotransferase Aumento do ácido úrico no sangue*	<p><b>Frequentes</b></p> Diminuição da contagem de neutrófilos Diminuição da contagem de leucócitos Diminuição da contagem de plaquetas Aumento da alanina aminotransferase
		<p><b>Pouco frequentes</b></p> Aumento do ácido úrico no sangue*

\* Identificado a partir de dados de pós-comercialização, com frequências baseadas em dados de ensaios clínicos.

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### Teratogenicidade

A pomalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida. A talidomida é uma substância ativa teratogénica humana conhecida que causa malformações congénitas graves com perigo de vida. Verificou-se que a pomalidomida é teratogénica em ratos e coelhos quando administrada durante o período mais importante da organogénese (ver secção 4.6 e 5.3). Se a pomalidomida for tomada durante a gravidez é de esperar um efeito teratogénico no ser humano (ver secção 4.4).

#### Neutropenia e trombocitopenia

Ocorreu neutropenia em 45,3% dos doentes que receberam pomalidomida mais dexametasona em dose baixa (Pom + LD-Dex), e em 19,5% dos doentes que receberam dexametasona em dose alta (HD-Dex). A neutropenia foi de Grau 3 ou 4 em 41,7% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex em comparação com 14,8% que receberam HD-Dex. Nos doentes tratados com Pom + LD-Dex, os casos de neutropenia grave foram pouco frequentes (2,0% dos doentes), não levaram a descontinuação do tratamento e foram associados a interrupção do tratamento em 21,0% dos doentes e a diminuição da dose em 7,7% dos doentes.

Nos doentes que receberam Pom + LD-Dex, 6,7% tiveram neutropenia febril (NF) em comparação com nenhum dos que recebeu HD-Dex. Foram todos notificados como sendo de Grau 3 ou 4. A NF foi notificada como sendo grave em 4,0% dos doentes. A NF foi associada a interrupção do tratamento em 3,7% dos doentes, a diminuição da dose em 1,3% dos doentes e a nenhuma descontinuação do tratamento.

Ocorreu trombocitopenia em 27,0% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em 26,8% dos doentes que receberam HD-Dex. A trombocitopenia foi de Grau 3 ou 4 em 20,7% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em 24,2% que receberam HD-Dex. Nos doentes tratados com Pom + LD-Dex, os casos de trombocitopenia foram graves em 1,7% dos doentes, levaram a diminuição da dose em 6,3% dos doentes, a interrupção do tratamento em 8% dos doentes e a descontinuação do tratamento em 0,7%. (ver secções 4.2 e 4.4)

#### Infeção

A infeção foi a toxicidade não hematológica mais frequente, ocorrendo em 55,0% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em 48,3% dos doentes que receberam HD-Dex. Aproximadamente metade destas infeções foram de Grau 3 ou 4; 24,0% em doentes tratados com Pom + LD-Dex e 22,8% nos que receberam HD-Dex.

Nos doentes tratados com Pom + LD-Dex, a pneumonia e as infeções das vias respiratórias superiores foram as infeções mais frequentemente notificadas (respetivamente em 10,7% e 9,3% dos doentes), em que 24,3% das infeções notificadas foram infeções graves e fatais (Grau 5) e ocorreram em 2,7% dos doentes tratados. Nos doentes tratados com Pom + LD-Dex, as infeções levaram a descontinuação

da dose em 2,0% dos doentes, a interrupção do tratamento em 14,3% dos doentes e a diminuição da dose em 1,3%.

#### Acontecimentos tromboembólicos

Acontecimentos embólicos ou trombóticos venosos (ATE) ocorreram em 3,3% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em 2,0% dos doentes que receberam HD-Dex. As reações de Grau 3 ou 4 ocorreram em 1,3% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em nenhum doente que recebeu HD-Dex. Nos doentes tratados com Pom + LD-Dex, os ATE foram notificados como graves em 1,7% dos doentes, não foram notificadas reações fatais nos estudos clínicos e os ATE não foram associados à descontinuação da dose.

A profilaxia com ácido acetilsalicílico (e com outros anticoagulantes em doentes de alto risco), foi obrigatória em todos os doentes dos estudos clínicos. Recomenda-se terapêutica anticoagulante (a menos que contraindicada) (ver secção 4.4).

#### Neuropatia periférica

Os doentes com neuropatia periférica persistente de Grau  $\geq 2$  foram excluídos dos estudos clínicos. Ocorreu neuropatia periférica, principalmente de Grau 1 ou 2, em 12,3% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em 10,7% dos doentes que receberam HD-Dex. As reações de Grau 3 ou 4 ocorreram em 1,0% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em 1,3% dos doentes que receberam HD-Dex. Nos doentes tratados com Pom + LD-Dex, não foram notificadas reações de neuropatia periférica como tendo sido graves em ensaios clínicos e a neuropatia periférica levou à descontinuação da dose em 0,3% dos doentes (ver secção 4.4).

O tempo mediano até ao aparecimento de neuropatia foi de 2,1 semanas, variando entre 0,1 a 48,3 semanas. O tempo mediano para o aparecimento foi mais precoce nos doentes a receber HD-Dex em comparação com Pom + LD-Dex (1,3 semanas versus 2,1 semanas).

O tempo mediano até à resolução foi de 22,4 semanas nos doentes a receber Pom + LD-Dex e 13,6 semanas nos doentes a receber HD-Dex. O limite inferior do IC a 95% era de 5,3 semanas nos doentes tratados com Pom + LD-Dex e 2,0 semanas nos doentes que receberam HD-Dex.

#### Hemorragia

Foram comunicados distúrbios hemorrágicos com a pomalidomida, especialmente em doentes com fatores de risco, tais como medicamentos concomitantes que aumentam a susceptibilidade à hemorragia. Os acontecimentos hemorrágicos incluíram epistaxe, hemorragia intracraniana e hemorragia gastrointestinal.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

## **4.9 Sobredosagem**

Foram estudadas doses de Pomalidomida até 50 mg em dose única em voluntários saudáveis e, de 10 mg como doses múltiplas uma vez por dia em doentes com mieloma múltiplo sem terem sido notificados acontecimentos adversos graves relacionados com a sobredosagem. A pomalidomida foi removida por hemodiálise.

Em caso de sobredosagem aconselha-se cuidados de suporte.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agente imunomodulador Código ATC: L04AX06

#### Mecanismo de ação

A pomalidomida tem um atividade tumoricida direta antimieloma, atividades imunomoduladoras e inibe o suporte de células do estroma necessário ao crescimento de células tumorais do mieloma múltiplo. Especificamente, a pomalidomida inibe a proliferação e induz a apoptose de células tumorais hematopoiéticas. Além disso, a pomalidomida inibe a proliferação de linhas celulares de mieloma múltiplo resistentes à lenalidomida e cria uma sinergia com a dexametasona nas linhas celulares de mieloma múltiplo, resistentes à lenalidomida e sensíveis à lenalidomida, para induzir a apoptose das células tumorais. A pomalidomida aumenta a imunidade mediada pelas células T e pelas células *natural killer* (NK) e inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, TNF- $\alpha$  e IL-6) pelos monócitos. A pomalidomida também inibe a angiogênese bloqueando a migração e adesão de células endoteliais.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança da pomalidomida em associação com a dexametasona foram avaliadas num estudo aberto multicêntrico de fase III, aleatorizado, (CC-4047-MM-003), no qual a terapêutica com pomalidomida mais dexametasona em dose baixa (Pom+LD-Dex) foi comparada com a dexametasona isolada em dose alta (HD-Dex) em doentes adultos com mieloma múltiplo em recidiva e refratário previamente tratados, que receberam pelo menos dois tratamentos prévios, que incluíram tanto a lenalidomida como o bortezomib, e demonstraram progressão da doença com a última terapêutica. O estudo incluiu um total de 455 doentes: 302 no braço de Pom+LD-Dex e 153 no braço de HD-Dex. A maioria dos doentes eram do sexo masculino (59%) e de raça branca (79%), a idade mediana para a população global foi de 64 anos (mín., máx.: 35, 87 anos).

Aos doentes no braço de Pom+LD-Dex administraram-se 4 mg de pomalidomida, por via oral, nos Dias 1 a 21 em cada ciclo de 28 dias. A LD-Dex (40 mg) foi administrada uma vez por dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de um ciclo de 28 dias. No braço da HD-Dex, a dexametasona (40 mg) foi administrada uma vez por dia nos Dias 1 a 4, 9 a 12 e 17 a 20 de um ciclo de 28 dias. Os doentes com mais de 75 anos de idade iniciaram o tratamento com 20 mg de dexametasona. O tratamento continuou até os doentes apresentarem progressão da doença.

O objetivo primário de eficácia foi a sobrevida sem progressão (*progression free survival* - PFS) de acordo com o *International Myeloma Working Group* (critérios IMWG). No que respeita à população ITT, o tempo mediano de PFS por revisão da Comissão de Adjudicação de Revisão Independente (IRAC) com base nos critérios do IMWG foi de 15,7 semanas (IC 95%: 13,0; 20,1) no braço de Pom + LD-Dex; a taxa estimada de sobrevida sem acontecimentos às 26 semanas foi de 35,99% ( $\pm$ 3,46%). No braço da HD-Dex, o tempo mediano de PFS foi de 8,0 semanas (IC 95%: 7,0; 9,0); a taxa estimada de sobrevida sem acontecimentos às 26 semanas foi de 12,15% ( $\pm$ 3,63%).

A sobrevida sem progressão foi avaliada em vários subgrupos relevantes: género, raça, índice de desempenho do ECOG, fatores de estratificação (idade, população de doença, terapêuticas anteriores antimieloma [2, > 2]), parâmetros selecionados com significado prognóstico (nível inicial de microglobulina beta-2, níveis iniciais de albumina, compromisso renal inicial e risco citogenético), e exposição e refratoriedade a terapêuticas anteriores antimieloma. Independentemente do subgrupo avaliado, a PFS foi geralmente consistente com a observada na população ITT nos dois grupos de tratamento.

A sobrevida sem progressão da população ITT é resumida na Tabela 1. A curva de Kaplan-Meier da PFS da população ITT é apresentada na Figura 1.

**Tabela 1: Tempo de sobrevida sem progressão por revisão da IRAC com base nos critérios do IMWG (teste de “log rank” estratificado) (População ITT)**

	<b>Pom+LD-Dex (N=302)</b>	<b>HD-Dex (N=153)</b>
Sobrevida sem progressão (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Censurados, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Com progressão/Mortos, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Tempo de sobrevida sem progressão (semanas)		
Mediana <sup>a</sup>	15,7	8,0
IC 95% bilateral <sup>b</sup>	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
IC 95% bilateral da razão de risco (Pom+LD-Dex:HD-Dex) <sup>c</sup>	0,45 [0,35; 0,59]	
Valor p bilateral pelo teste do “log-rank” <sup>d</sup>	<0,001	

Nota: IC=Intervalo de confiança; IRAC=Comissão de Adjucação de Revisão Independente; NE = não estimável.

<sup>a</sup> A mediana baseia-se na estimativa de Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Intervalo de confiança de 95% sobre o tempo mediano da sobrevida sem progressão

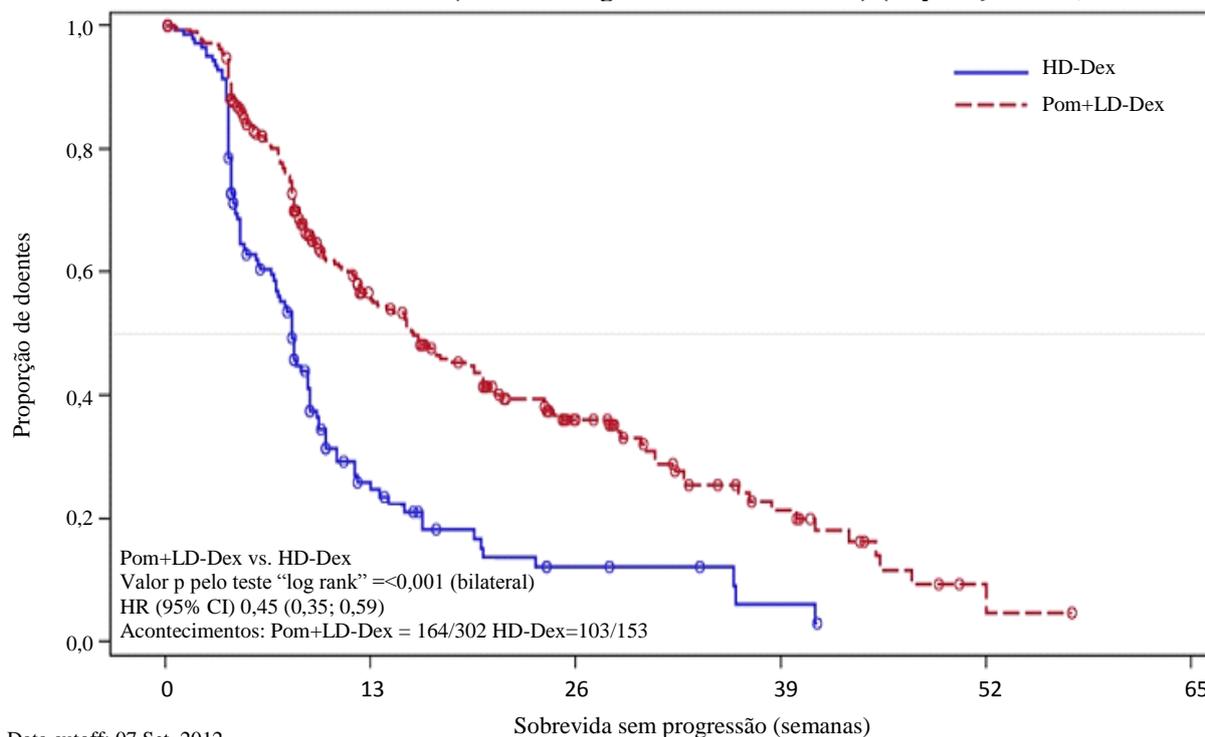
<sup>c</sup> Baseado no modelo de risco proporcional de Cox que compara as funções de risco associadas aos grupos de tratamento, estratificados por idades

(≤75 vs. >75), população de doença (refractária a Lenalidomida e a Bortezomib vs. não refractária aos dois medicamentos), e número anterior de terapêuticas antimieloma (=2 vs. >2).

<sup>d</sup> O valor p baseia-se no teste do “log-rank” estratificado com os mesmos fatores de estratificação que o modelo de Cox acima referido.

Fecho dos dados (*Data cutoff*): 07 Set. 2012

**Figura 1: Sobrevida sem progressão por revisão da resposta pela IRAC com base nos critérios do IMWG (teste de “log rank” estratificado) (População ITT)**



Data cutoff: 07 Set. 2012

A sobrevida global foi o objetivo secundário chave do estudo. Um total de 226 (74,8%) dos doentes do grupo de Pom + LD-Dex e 95 (62,1%) dos doentes do grupo de HD-Dex estavam vivos na data do fecho dos dados (07 Set. 2012). O tempo mediano de sobrevida global (*overall survival* - OS) com base nas estimativas de Kaplan-Meier não foi atingido para Pom + LD-Dex, mas previa-se que fosse pelo menos de 48 semanas, que é o limite inferior do IC 95%. O tempo mediano de OS no braço de HD-Dex foi de 34 semanas (IC 95%: 23,4; 39,9). A taxa sem acontecimentos ao fim de 1 ano foi de 52,6% (± 5,72%) no braço de Pom + LD-Dex e de 28,4% (± 7,51%) no braço de HD-Dex. A diferença na OS entre os dois grupos de tratamento foi estatisticamente significativa (p <0,001).

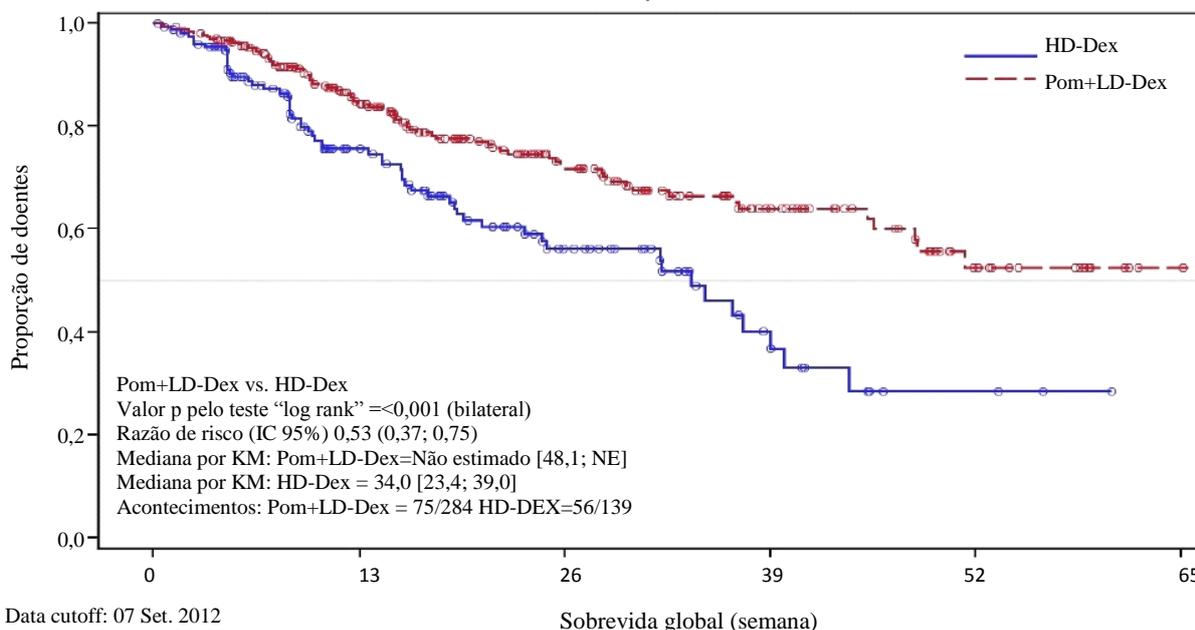
A sobrevida global da população ITT é resumida na Tabela 2. A curva de Kaplan-Meier da OS da população ITT é apresentada na Figura 2.

Com base nos resultados dos objetivos da PFS e da OS, a Comissão de Monitorização de Dados estabelecida para este estudo, recomendou que o estudo fosse completado e que os doentes do braço de HD-Dex passassem para o braço de Pom + LD-Dex.

**Tabela 2: Sobrevida global: População ITT**

	<b>Estatística</b>	<b>Pom+LD-Dex (N=302)</b>	<b>HD-Dex (N=153)</b>
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Censurados	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Mortos	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Tempo de sobrevida (semanas)	Mediana <sup>a</sup>	NE	34,0
	IC 95% bilateral <sup>b</sup>	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Razão de risco (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [IC 95% bilateral <sup>c</sup> ]		0,53 [0,37; 0,74]	
Valor p bilateral pelo teste do “log-rank” <sup>d</sup>		<0,001	

**Figura 2: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida global**



### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Imnovid em todos os subgrupos da população pediátrica no mieloma múltiplo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A pomalidomida é absorvida, com uma concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) que ocorre entre 2 e 3 horas, sendo absorvida pelo menos 73% após administração de uma dose oral única. A exposição

sistémica (AUC) da pomalidomida aumenta de maneira aproximadamente linear e proporcional à dose. Após doses múltiplas, a pomalidomida apresenta uma taxa de acumulação de 27 a 31% na AUC.

A coadministração com uma refeição de elevado teor de gorduras e de calorias diminui a velocidade de absorção, diminuindo a  $C_{max}$  plasmática média em aproximadamente 27%, mas tem um efeito mínimo na extensão global da absorção com uma diminuição da AUC média de 8%. Portanto, a pomalidomida pode ser administrada sem ter em consideração a ingestão de alimentos.

#### Distribuição

A pomalidomida tem um volume de distribuição aparente médio (Vd/F) entre 62 e 138 l no estado de equilíbrio. A pomalidomida distribui-se no sêmen humano de indivíduos saudáveis numa concentração de aproximadamente 67% do nível no plasma 4 horas pós-dose (aproximadamente o  $T_{max}$ ), após 4 dias de uma administração diária única de 2 mg. A ligação *in vitro* dos enantiómeros da pomalidomida às proteínas do plasma humano varia entre 12% e 44% e não depende da concentração.

#### Biotransformação

A pomalidomida é o principal componente circulante (aproximadamente 70% da radioatividade no plasma) *in vivo* em indivíduos saudáveis que receberam uma dose única oral de [ $^{14}C$ ]-pomalidomida (2 mg). Os metabolitos presentes não correspondiam a >10% do composto de origem ou da radioatividade total no plasma.

As vias metabólicas predominantes da radioatividade excretada são a hidroxilação com subsequente glucuronidação, ou a hidrólise. *In vitro*, as CYP1A2 e CYP3A4 foram identificadas como as principais enzimas envolvidas na hidroxilação da pomalidomida mediada pelas CYP, com contribuições menos importantes das CYP2C19 e CYP2D6. A pomalidomida também é um substrato da glicoproteína-P *in vitro*. A coadministração de pomalidomida com o inibidor potente das CYP3A4/5 e da P-gp, o cetoconazol, ou com o indutor potente das CYP3A4/5, a carbamazepina, não teve um efeito clinicamente relevante na exposição da pomalidomida. A coadministração da fluvoxamina, inibidor potente da CYP1A2, com a pomalidomida na presença do cetoconazol, aumentou a exposição média à pomalidomida em 107% com um intervalo de confiança de 90% [91% a 124%] em comparação com pomalidomida mais cetoconazol. Num segundo estudo para avaliar o efeito de um inibidor da CYP1A2 isoladamente no metabolismo, a coadministração de fluvoxamina isoladamente com pomalidomida aumentou a exposição média à pomalidomida em 125% com um intervalo de confiança de 90% [98% a 157%] em comparação com a pomalidomida isoladamente. Se forem coadministrados inibidores potentes da CYP1A2 (por ex., ciprofloxacina, enoxacina e fluvoxamina) com a pomalidomida, reduzir a dose de pomalidomida em 50%. A administração de pomalidomida em fumadores, sabendo-se que fumar tabaco induz a isoforma CYP1A2, não teve um efeito clinicamente relevante na exposição à pomalidomida em comparação com a exposição à pomalidomida observada em não fumadores.

Com base em dados *in vitro*, a pomalidomida não é um inibidor ou indutor das isoenzimas do citocromo P-450 e não inibe qualquer dos transportadores estudados. Não são de prever interações medicamentosas clinicamente relevantes quando a pomalidomida é coadministrada com substratos destas vias.

#### Eliminação

A pomalidomida é eliminada com uma semivida plasmática mediana de aproximadamente 9,5 horas em indivíduos saudáveis e aproximadamente 7,5 horas em doentes com mieloma múltiplo. A pomalidomida sofre uma depuração corporal total média (CL/F) de aproximadamente 7-10 l/h.

Após a administração oral única de [ $^{14}C$ ]-pomalidomida (2 mg) em indivíduos saudáveis, aproximadamente 73% e 15% da dose radioativa foi eliminada respetivamente na urina e nas fezes, sendo aproximadamente 2% e 8% do carbono radioativo administrado eliminado na forma de pomalidomida na urina e fezes.

A pomalidomida é extensivamente metabolizada antes da excreção, sendo os metabolitos resultantes eliminados principalmente na urina. Os 3 metabolitos predominantes na urina (formados por hidrólise

ou hidroxilação com subsequente glucuronidação) correspondem respetivamente a cerca de 23%, 17% e 12% da dose na urina.

Os metabolitos dependentes da CYP correspondem a aproximadamente 43% da radioatividade total excretada, enquanto que os metabolitos hidrolíticos não dependentes das CYP correspondem a 25% e a excreção de pomalidomida não alterada corresponde a 10% (2% na urina e 8% nas fezes).

#### Farmacocinética populacional

Com base na análise farmacocinética populacional utilizando um modelo bicompartimental, indivíduos saudáveis e doentes com MM apresentaram uma depuração aparente ( $CL/F$ ) e um volume de distribuição central aparente ( $V_2/F$ ) comparáveis. Nos tecidos periféricos, a pomalidomida foi captada preferencialmente por tumores com uma depuração da distribuição periférica aparente ( $Q/F$ ) e um volume de distribuição periférico aparente ( $V_3/F$ ) respetivamente 3,7 vezes e 8 vezes mais elevados do que nos de indivíduos saudáveis.

#### População pediátrica

Não existem dados disponíveis sobre a administração da pomalidomida a crianças ou adolescentes (< 18 anos de idade).

#### Idosos

Com base nas análises de farmacocinética populacional em indivíduos saudáveis e em doentes com mieloma múltiplo, não se observou uma influência significativa da idade (19-83 anos) na depuração oral da pomalidomida. Em estudos clínicos, não foram necessários ajustes posológicos em doentes idosos expostos à pomalidomida (> 65 anos de idade). Ver secção 4.2.

#### Compromisso renal

As análises de farmacocinética populacional mostraram que os parâmetros farmacocinéticos da pomalidomida não foram notavelmente afetados em doentes com compromisso renal (definido pela depuração da creatinina ou pela taxa de filtração glomerular estimada [TFGe]) em comparação com doentes com uma função renal normal ( $CrCl \geq 60$  ml/minuto). A exposição média normalizada da AUC à pomalidomida foi de 98,2% com um intervalo de confiança de 90% [77,4% a 120,6%] em doentes com compromisso renal moderado ( $TFGe \geq 30$  a  $\leq 45$  ml/minuto/ $1,73$  m<sup>2</sup>) em comparação com doentes com uma função renal normal. A exposição média normalizada da AUC à pomalidomida foi de 100,2% com um intervalo de confiança de 90% [79,7% a 127,0%] em doentes com compromisso renal grave que não requerem diálise ( $CrCl < 30$  ou  $TFGe < 30$  ml/minuto/ $1,73$  m<sup>2</sup>) em comparação com doentes com uma função renal normal. A exposição média normalizada da AUC à pomalidomida aumentou 35,8% com um IC de 90% [7,5% a 70,0%] em doentes com compromisso renal grave que requerem diálise ( $CrCl < 30$  ml/minuto que requer diálise) em comparação com doentes com uma função renal normal. As alterações médias na exposição à pomalidomida em cada um destes grupos de compromisso renal não apresentam uma magnitude que requeira ajustes posológicos.

#### Compromisso hepático

Os parâmetros farmacocinéticos alteraram-se de forma modesta em doentes com compromisso hepático (definido pelos critérios de Child-Pugh) em comparação com indivíduos saudáveis. A exposição média à pomalidomida aumentou em 51% com um intervalo de confiança de 90% [9% a 110%] em doentes com compromisso hepático ligeiro em comparação com indivíduos saudáveis. A exposição média à pomalidomida aumentou em 58% com um intervalo de confiança de 90% [13% a 119%] em doentes com compromisso hepático moderado em comparação com indivíduos saudáveis. A exposição média à pomalidomida aumentou em 72% com um intervalo de confiança de 90% [24% a 138%] em doentes com compromisso hepático grave em comparação com indivíduos saudáveis. Os aumentos médios na exposição à pomalidomida em cada um destes grupos de compromisso não são de uma magnitude que exijam ajustes posológicos ou de regime de tratamento (ver secção 4.2).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Estudos de toxicologia de dose repetida

Em ratos, a administração crónica da pomalidomida em doses de 50, 250 e 1.000 mg/kg/dia durante 6 meses foi bem tolerada. Não se observaram resultados adversos até 1.000 mg/kg/dia (razão de exposição de 175 vezes uma dose clínica de 4 mg).

Em macacos, a pomalidomida foi avaliada em estudos de dose repetida com uma duração até 9 meses. Nestes estudos, os macacos apresentaram uma maior sensibilidade aos efeitos da pomalidomida do que os ratos. As toxicidades principais observadas em macacos estavam associadas aos sistemas hematopoiético e linforeticlar. No estudo de 9 meses em macacos com doses de 0,05; 0,1 e 1 mg/kg/dia, observaram-se morbidade e eutanásia precoce de 6 animais com a dose de 1 mg/kg/dia que foram atribuídas a efeitos imunossupressores (infecção estafilocócica, diminuição de linfócitos no sangue periférico, inflamação crónica do intestino grosso, depleção linfóide a nível histológico e hipocelularidade da medula óssea) em exposição elevadas à pomalidomida (razão de exposição 15 vezes uma dose clínica de 4 mg). Estes efeitos imunossupressores resultaram em eutanásia precoce de 4 macacos devido a um mau estado de saúde (fezes líquidas, inapetência, ingestão alimentar diminuída e perda de peso); a avaliação histopatológica destes animais revelou inflamação crónica do intestino grosso e atrofia das vilosidades do intestino delgado. A infecção estafilocócica foi observada em 4 macacos, dos quais 3 responderam a tratamento com antibióticos e 1 morreu sem tratamento. Além disso, observações consistentes com leucemia mielóide aguda levou à eutanásia de 1 macaco; as observações clínicas e a patologia clínica e /ou alterações da medula óssea observadas neste animal foram consistentes com imunossupressão. Também se observou proliferação mínima ou ligeira dos canais biliares com aumentos associados da ALP e da GGT na dose de 1 mg/kg/dia. A avaliação dos animais que recuperaram indicou que todas as observações relacionadas com o tratamento foram reversíveis decorridas 8 semanas após interrupção da administração, com exceção da proliferação dos canais biliares intra-hepáticos observada num animal no grupo de 1 mg/kg/dia. O nível de efeito adverso não observado (*No Observed Adverse Effect Level* – NOAEL) foi de 0,1 mg/kg/dia (razão de exposição 0,5 vezes uma dose clínica de 4 mg).

#### Genotoxicidade/Carcinogenicidade

A pomalidomida não foi mutagénica em ensaios de mutação em bactérias e mamíferos e não induziu alterações cromossómicas em linfócitos de sangue periférico humano ou na formação de micronúcleos em eritrócitos policromáticos da medula óssea de ratos aos quais se administraram doses até 2.000 mg/kg/dia. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade.

#### Fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial

Num estudo de fertilidade e do desenvolvimento embrionário inicial em ratos, a pomalidomida foi administrada a machos e fêmeas nas doses de 25, 250 e 1.000 mg/kg/dia. O exame uterino do Dia 13 da gestação revelou uma diminuição do número médio de embriões viáveis e um aumento de perdas pós-implantação em todos os níveis de dose. Portanto, o NOAEL para estes efeitos observados foi <25 mg/kg/dia (AUC<sub>24h</sub> foi de 39.960 ng•h/ml (nanogramas•hora/mililitros) neste nível de dose mais baixa testado e a razão de exposição foi 99 vezes uma dose clínica de 4 mg). Quando os machos tratados neste estudo foram acasalados com fêmeas não tratadas, todos os parâmetros uterinos foram comparáveis aos dos controlos. Com base nestes resultados, os efeitos observados foram atribuídos ao tratamento das fêmeas.

#### Desenvolvimento embriofetal

Verificou-se que a pomalidomida é teratogénica em ratos e coelhos quando administrada durante o período mais importante da organogénese. No estudo de toxicidade do desenvolvimento embriofetal no rato, observaram-se malformações de ausência de bexiga, ausência de tiroide, e fusão e alinhamento incorreto dos elementos vertebrais dorsais e lombares (arcos central e/ou neural) em todos os níveis de dose (25, 250 e 1.000 mg/kg/dia).

Não se observou toxicidade materna neste estudo. Portanto, o NOAEL materno foi de 1.000 mg/kg/dia e o NOAEL para a toxicidade do desenvolvimento foi <25 mg/kg/dia (AUC<sub>24h</sub> foi de 34.340 ng•h/ml no Dia 17 da gestação neste nível de dose mais baixa testado e a razão de exposição foi 85 vezes uma

dose clínica de 4 mg). Em coelhos, a pomalidomida em doses que variaram entre 10 a 250 mg/kg produziu malformações do desenvolvimento embriofetal. Observou-se, em todas as doses, aumento das anomalias cardíacas com aumento significativo na dose de 250 mg/kg/dia. Nas doses de 100 e 250 mg/kg/dia, observaram-se aumentos ligeiros das perdas pós-implantação e diminuições ligeiras dos pesos corporais fetais. Na dose de 250 mg/kg/dia, as malformações fetais incluíram anomalias dos membros (membros anteriores e posteriores em flexão e/ou rotação, dedos separados e ou ausentes) e malformações esqueléticas associadas (metacarpo não ossificado, falange e metacarpo mal alinhados, dedo ausente, falange não ossificada, e tibia curta não ossificada ou curva); dilatação moderada do ventrículo lateral do cérebro; posicionamento anormal da artéria subclávia direita; lobo médio dos pulmões ausente; rim com posicionamento baixo; morfologia do fígado alterada; pélvis incompleta ou não ossificada; uma média aumentada de costelas torácicas supranumerárias e uma média diminuída de tarsos ossificados. Observou-se diminuição ligeira do ganho de peso corporal materno, diminuição significativa dos triglicéridos e diminuição significativa dos pesos absoluto e relativo do baço nas doses de 100 e 250 mg/kg/dia. O NOAEL materno foi de 10 mg/kg/dia e o NOAEL do desenvolvimento foi <10 mg/kg/dia (AUC<sub>24h</sub> foi de 418 ng•h/ml no Dia 19 da gestação neste nível de dose mais baixa testado, que foi semelhante ao obtido com uma dose clínica de 4 mg).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula:

Manitol

Amido pré-gelatinizado

Fumarato sódico de estearilo

#### Invólucro da cápsula:

O invólucro da cápsula de 2 mg contém gelatina, dióxido de titânio (E171), indigotina (E132), óxido de ferro amarelo (E172), eritrosina (E127) e tinta branca.

#### Tinta da impressão:

O invólucro da cápsula de 2 mg contém: tinta branca - goma-laca, dióxido de titânio (E171), simeticona, propilenoglicol (E1520) e hidróxido de amônia (E527).

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

As cápsulas são acondicionadas em blisters de cloreto de polivinilo (PVC)/ policlorotrifluoroetileno (PCTFE) com folha de alumínio de premir.

Dimensão da embalagem: 21 cápsulas.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

As cápsulas não devem ser abertas ou mastigadas. Se o pó de pomalidomida entrar em contacto com a pele, a pele deve ser lavada de imediato e muito bem com água e sabão. Se a pomalidomida entrar em contacto com as mucosas, estas devem ser abundantemente lavadas com água.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. O medicamento não utilizado deve ser devolvido ao farmacêutico no fim do tratamento.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/850/002

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 05 de agosto de 2013

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Imnovid 3 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 3 mg de pomalidomida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Imnovid 3 mg cápsulas: Cápsula de gelatina de tamanho 2, com tampa azul escura opaca e corpo verde opaco com “POML 3 mg” impresso em tinta branca.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Imnovid em combinação com a dexametasona é indicado no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recidiva e refratário que tenham recebido pelo menos dois tratamentos prévios, incluindo lenalidomida e bortezomib, e demonstraram progressão da doença na última terapêutica.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e monitorizado sob supervisão de médicos com experiência no tratamento de mieloma múltiplo.

#### Posologia

A dose inicial recomendada de Innovid é de 4 mg uma vez por dia tomados por via oral nos Dias 1 a 21 em ciclos repetidos de 28 dias. A dose recomendada de dexametasona é de 40 mg uma vez por dia, por via oral, nos Dias 1, 8, 15 e 22 em cada ciclo de tratamento de 28 dias.

A dose será mantida ou modificada em consequência dos resultados clínicos e laboratoriais.

O tratamento deve ser interrompido em caso de progressão da doença.

#### Modificação ou interrupção da dose de pomalidomida

As instruções relativas à interrupção ou diminuição da dose de pomalidomida relacionadas com reações adversas hematológicas são descritas na tabela seguinte:

- *Instruções para modificação da dose de pomalidomida*

<b>Toxicidade</b>	<b>Modificação da dose</b>
<b><u>Neutropenia</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CAN* &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l ou neutropenia febril (febre ≥38,5°C e CAN &lt; 1 x 10<sup>9</sup>/l)</li> </ul>	Interromper o tratamento com pomalidomida, verificar semanalmente o hemograma.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAN regressa a ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Reiniciar o tratamento com a pomalidomida na dose de 3 mg por dia.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Em cada diminuição subsequente &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Interromper o tratamento com pomalidomida
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAN volta a ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Reiniciar o tratamento com pomalidomida numa dose 1 mg inferior à dose anterior.
<b><u>Trombocitopenia</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contagem de plaquetas &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Interromper o tratamento com pomalidomida, verificar semanalmente o hemograma.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contagem de plaquetas regressa a ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Reiniciar o tratamento com pomalidomida na dose de 3 mg por dia.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Em cada diminuição subsequente &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Interromper o tratamento com pomalidomida
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contagem de plaquetas regressa a ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Reiniciar o tratamento com pomalidomida numa dose 1 mg inferior à dose anterior

\*CAN – contagem absoluta de neutrófilos

Para iniciar um novo ciclo de pomalidomida, a contagem de neutrófilos deve ser ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l, e a contagem de plaquetas deve ser ≥50 x 10<sup>9</sup>/l.

Em caso de neutropenia, o médico deve ponderar a utilização de fatores de crescimento.

No caso de outras reações adversas de Grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a pomalidomida, parar o tratamento e reiniciar o tratamento numa dose 1 mg inferior à dose anterior quando a reação adversa estiver resolvida para um grau ≤ 2 de acordo com o critério do médico.

Se as reações adversas ocorrerem após diminuições da dose para 1 mg, o medicamento deve ser descontinuado.

A interrupção ou a descontinuação da pomalidomida deve ser considerada em casos de erupção cutânea de grau 2-3. A pomalidomida tem de ser descontinuada nos casos de angioedema, e de erupção cutânea, exantema esfoliativo ou bulhoso de grau 4 e não deve ser retomada após a descontinuação devida a estas reações.

Se forem coadministrados inibidores potentes da CYP1A2 (p. ex., ciprofloxacina, enoxacina e fluvoxamina) com a pomalidomida, reduzir a dose de pomalidomida em 50%.

• *Instruções para modificação da dose de dexametasona*

<b>Toxicidade</b>	<b>Modificação da dose</b>
Dispepsia = Grau 1-2  Dispepsia ≥ Grau 3	Manter a dose e tratar com anti-histamínicos (H <sub>2</sub> ) ou equivalente. Diminuir a dose em um nível caso os sintomas persistam.  Suspender a dose até ao controlo dos sintomas. Quando for retomada a dose adicionar um anti-histamínico H <sub>2</sub> ou equivalente e diminuir a dose em um nível.
Edema ≥ Grau 3	Utilizar diuréticos na medida do necessário e diminuir a dose em um nível.
Confusão ou alterações do humor ≥ Grau 2	Suspender a dose até à resolução dos sintomas. Quando for retomada a dose diminuir em um nível.
Fraqueza muscular ≥ Grau 2	Suspender a dose até a fraqueza muscular ser ≤ Grau 1. Recomeçar com a dose diminuída em um nível.
Hiperglicemia ≥ Grau 3	Diminuir a dose em um nível. Tratar com insulina ou hipoglicemiantes orais como necessário.
Pancreatite aguda	Descontinuar o doente do regime de tratamento com dexametasona.
Outros acontecimentos adversos ≥ Grau 3 relacionados com a dexametasona	Interromper o tratamento com dexametasona até à resolução dos sintomas para ≤ Grau 2. Recomeçar com a dose diminuída em um nível.

Níveis de redução da dose de dexametasona:

Níveis de redução da dose (≤ 75 anos de idade): Dose inicial 40 mg; nível de dose 1- 20 mg; nível de dose 2: 10 mg nos dias 1, 8, 15 e 22 em cada ciclo de tratamento de 28 dias.

Níveis de redução da dose (> 75 anos de idade): Dose inicial 20 mg; nível de dose 1- 12 mg; nível de dose 2 - 8 mg nos dias 1, 8, 15 e 22 em cada ciclo de tratamento de 28 dias.

Caso a recuperação das toxicidades se prolongue para além de 14 dias, a dose de dexametasona será diminuída em um nível de dose.

### Populações Especiais

#### População Pediátrica

Não existe utilização relevante de Imnovid em crianças entre os 0 e 17 anos de idade para indicação de mieloma múltiplo.

#### Idosos

Não são necessários ajustes posológicos para a pomalidomida. Em doentes com > 75 anos de idade, a dose inicial de dexametasona é de 20 mg uma vez por dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 em cada ciclo de tratamento de 28 dias.

#### Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos para a pomalidomida em doentes com compromisso renal. Nos dias de hemodiálise, os doentes devem tomar a sua dose de pomalidomida a seguir à hemodiálise.

#### Compromisso hepático

Doentes com uma bilirrubina sérica total > 2,0 mg/dl foram excluídos dos estudos clínicos. O compromisso hepático tem um efeito modesto na farmacocinética da pomalidomida (ver secção 5.2). Não é necessário um ajuste da dose inicial de pomalidomida em doentes com compromisso hepático conforme definido pelos critérios de Child-Pugh. Contudo, os doentes com compromisso hepático devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente à ocorrência de reações adversas e deve proceder-se à redução ou interrupção da dose de pomalidomida, conforme necessário.

### Modo de administração

Via oral.

Imnovid deve ser tomado à mesma hora todos os dias. As cápsulas não devem ser abertas, partidas nem mastigadas (ver secção 6.6). Este medicamento deve ser engolido inteiro, de preferência com água, com ou sem alimentos. Se o doente se esquecer de tomar uma dose de Innovid num dia, então o doente deve tomar a dose normal prescrita, como previsto no dia seguinte. O doente não deve ajustar a dose para compensar uma dose esquecida nos dias anteriores.

Recomenda-se que se prima apenas uma extremidade da cápsula para a retirar do blister reduzindo, por conseguinte, o risco de deformação ou de quebra da cápsula.

### **4.3 Contraindicações**

- Gravidez.
- Mulheres com potencial para engravidar, a não ser que sejam cumpridas todas as condições do Programa de Prevenção da Gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Doentes do sexo masculino que não possam seguir ou cumprir as medidas contraceptivas requeridas (ver secção 4.4).
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Teratogenicidade

A pomalidomida não pode ser tomada durante a gravidez uma vez que é esperado um efeito teratogénico. A pomalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida. A talidomida é uma substância teratogénica conhecida no ser humano que causa malformações congénitas graves com perigo de vida. Verificou-se que a pomalidomida é teratogénica em ratos e coelhos quando administrada durante o período mais importante da organogénese (ver secção 5.3).

Todas as doentes devem cumprir as condições do Programa de Prevenção da Gravidez a menos que exista uma prova segura de que a doente não tem potencial para engravidar.

#### Critérios para mulheres que não têm potencial para engravidar

A doente ou a parceira de um doente é considerada sem potencial para engravidar caso cumpra pelo menos um dos seguintes critérios:

- idade  $\geq 50$  anos e naturalmente amenorreica durante  $\geq 1$  ano\*
- insuficiência ovárica prematura confirmada por um especialista em ginecologia
- salpingo-ooforectomia bilateral ou histerectomia prévias
- genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

\*A amenorreia posterior à terapêutica antineoplásica ou durante a amamentação não exclui o potencial para engravidar.

#### Orientação

A pomalidomida está contraindicada em mulheres com potencial para engravidar, a menos que sejam cumpridos todos os seguintes pontos:

- a mulher compreende o risco teratogénico previsto para o feto;
- compreende a necessidade de uma contraceção eficaz, sem interrupção, 4 semanas antes de iniciar o tratamento, ao longo de toda a duração do tratamento e 4 semanas após o fim do tratamento;
- mesmo que uma mulher com potencial para engravidar tenha amenorreia, tem de seguir todos os conselhos sobre contraceção eficaz;
- deve ser capaz de cumprir as medidas contraceptivas eficazes;
- está informada e compreende as possíveis consequências da gravidez e a necessidade de consultar rapidamente um médico se existir o risco de gravidez;

- compreende a necessidade de iniciar o tratamento assim que a pomalidomida for dispensada, após obtenção de teste de gravidez negativo;
- compreende a necessidade e aceita submeter-se a um teste de gravidez de 4 em 4 semanas, exceto no caso de laqueação das trompas confirmada;
- reconhece que compreende os perigos e as precauções necessárias associadas à utilização da pomalidomida.

O médico prescritor tem de certificar-se de que, em mulheres com potencial para engravidar:

- a doente cumpre as condições do Programa de Prevenção da Gravidez, incluindo confirmação de que possui um nível adequado de compreensão;
- a doente reconheceu as condições anteriormente mencionadas.

Para os doentes do sexo masculino a tomarem pomalidomida, os dados farmacocinéticos demonstraram que a pomalidomida está presente no sémen humano. Como precaução, todos os doentes do sexo masculino a tomarem pomalidomida têm de cumprir as seguintes condições:

- o doente compreende o risco teratogénico previsto se tiverem atividade sexual com uma mulher grávida ou uma mulher com potencial para engravidar;
- o doente compreende a necessidade de utilizar um preservativo se tiver atividade sexual com uma mulher grávida ou uma mulher com potencial para engravidar que não utiliza métodos contraceptivos eficazes, durante o tratamento e durante 7 dias após interrupção da dose e/ou cessação do tratamento. Os homens vasectomizados devem utilizar um preservativo se tiverem atividade sexual com uma mulher grávida ou uma mulher com potencial para engravidar pois o fluido seminal pode ainda conter pomalidomida mesmo na ausência de espermatozóides.
- o doente compreende que se a parceira engravidar enquanto ele estiver a tomar pomalidomida ou 7 dias após ele parar de tomar pomalidomida deve informar imediatamente o médico que o trata, e que se recomenda que a parceira seja encaminhada para um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e aconselhamento.

### Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método de contraceção eficaz durante 4 semanas antes de iniciarem a terapêutica, durante a terapêutica e durante 4 semanas após a terapêutica com pomalidomida e mesmo em caso de interrupção da dose, a menos que a doente se comprometa a manter uma abstinência absoluta e contínua confirmada mensalmente. Se não for estabelecida uma contraceção eficaz, a doente tem de ser encaminhada para um profissional de saúde qualificado para aconselhamento em contraceção, para que possa ser iniciada uma contraceção.

Podem considerar-se como exemplos de métodos de contraceção adequados, os seguintes:

- Implante
- Dispositivo intrauterino com levonorgestrel
- Depósito de acetato de medroxiprogesterona
- Laqueação das trompas
- Relações sexuais apenas com um parceiro vasectomizado; a vasectomia tem de ser confirmada por duas análises negativas ao sémen
- Pílulas de inibição da ovulação só com progesterona (i.e. desogestrel)

Devido ao aumento do risco de tromboembolia venosa em doentes com mieloma múltiplo que estejam a tomar pomalidomida e dexametasona, os contraceptivos orais combinados não são recomendados (ver também secção 4.5). Se uma doente estiver a utilizar contraceção oral combinada, deve mudar para um dos métodos eficazes listados acima. O risco de tromboembolia venosa continua durante 4 a 6 semanas após a interrupção da contraceção oral combinada. A eficácia dos contraceptivos esteróides pode ser reduzida durante o tratamento concomitante com dexametasona (ver secção 4.5).

Os implantes e os dispositivos intrauterinos com levonorgestrel estão associados a um aumento do risco de infeção na altura da inserção e hemorragia vaginal irregular. Devem considerar-se antibióticos profiláticos, particularmente em doentes com neutropenia.

A inserção de dispositivos intrauterinos com cobre não é recomendada devido aos potenciais riscos de infecção na altura da inserção e perda de sangue menstrual que pode comprometer as doentes com neutropenia ou trombocitopenia grave.

#### Teste de gravidez

De acordo com a prática local, têm de ser efetuados testes de gravidez supervisionados por um médico com uma sensibilidade mínima de 25 mUI/ml em mulheres com potencial para engravidar, conforme descrito em seguida. Esta exigência inclui mulheres com potencial para engravidar que mantenham uma abstinência absoluta e contínua. O teste de gravidez, a prescrição e a dispensa devem ocorrer, de preferência, no mesmo dia. A dispensa da pomalidomida a mulheres com potencial para engravidar deve ocorrer num prazo de 7 dias após a prescrição.

#### Antes de iniciar o tratamento

Durante a consulta em que a pomalidomida é prescrita tem de ser efetuado um teste de gravidez supervisionado por um médico, ou nos 3 dias antes da visita ao médico prescritor, se a doente estiver a utilizar uma contraceção eficaz há, pelo menos, 4 semanas. O teste tem de assegurar que a doente não está grávida quando iniciar o tratamento com pomalidomida.

#### Seguimento e fim do tratamento

O teste de gravidez supervisionado por um médico tem de ser repetido de 4 em 4 semanas, incluindo 4 semanas após o fim do tratamento, exceto no caso de laqueação das trompas confirmada. Estes testes de gravidez devem ser efetuados no dia da visita da prescrição ou nos 3 dias anteriores à visita ao médico prescritor.

#### Homens

A pomalidomida está presente no sémen humano durante o tratamento. Como precaução, e tendo em consideração populações especiais com períodos de eliminação potencialmente prolongados como, por exemplo, no compromisso renal, todos os doentes do sexo masculino a tomarem pomalidomida, incluindo os que fizeram uma vasectomia, têm de utilizar preservativos durante o tratamento, durante a interrupção da dose e durante 7 dias após a cessação do tratamento se a sua parceira estiver grávida ou tiver potencial para engravidar e não utilizar contraceção.

Os doentes não podem doar sémen ou espermatozóides durante o tratamento (incluindo durante interrupções da dose), e durante 7 dias após descontinuação da pomalidomida.

#### Precauções adicionais

Os doentes devem ser instruídos a não disponibilizar este medicamento a outra pessoa e a devolver todas as cápsulas não utilizadas ao seu farmacêutico no final do tratamento.

Os doentes não podem doar sangue, sémen ou espermatozóides durante o tratamento (incluindo durante interrupções da dose) e durante 7 dias após descontinuação da pomalidomida.

#### Materiais educativos e restrições de prescrição e dispensa

A fim de ajudar os doentes a evitar a exposição fetal à pomalidomida, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado fornecerá material educativo aos profissionais de saúde para reforçar as advertências sobre a teratogenicidade prevista da pomalidomida, para fornecer aconselhamento relativamente à contraceção antes do início da terapêutica e para fornecer orientação sobre a necessidade de efetuar testes de gravidez. O médico deve informar o doente sobre o risco teratogénico previsto e sobre medidas rigorosas de prevenção da gravidez conforme especificado no Programa de Prevenção da Gravidez e fornecer aos doentes a brochura educativa do doente apropriada, cartão do doente e/ou ferramenta equivalente de acordo com o sistema de cartão do doente implementado a nível nacional. Foi implementado um sistema nacional de distribuição controlada em colaboração com cada Autoridade Nacional Competente. O sistema de distribuição controlada inclui o uso de um cartão do doente e/ou ferramenta equivalente para o controlo da prescrição e/ou da dispensa e a recolha de dados detalhados relacionados com a indicação a fim de monitorizar rigorosamente a utilização em indicações não aprovadas (off-label) no território nacional. Idealmente, o teste de gravidez, a emissão de uma prescrição e a dispensa devem ocorrer no mesmo dia. A dispensa de pomalidomida a mulheres com potencial para engravidar deve ocorrer nos 7 dias após a prescrição e depois de um resultado negativo do teste de gravidez supervisionado por um médico. A prescrição para mulheres com

potencial para engravidar pode ter uma duração máxima de 4 semanas e a prescrição para todos os outros doentes pode ter uma duração máxima de 12 semanas.

#### Acontecimentos hematológicos

A neutropenia foi a reação adversa hematológica de Grau 3 ou 4 notificada com mais frequência em doentes com mieloma múltiplo em recidiva/refratário, seguida por anemia e trombocitopenia. Os doentes devem ser monitorizados para deteção de reações adversas hematológicas, especialmente neutropenia. Os doentes devem ser aconselhados a comunicar imediatamente episódios febris. Os médicos devem estar atentos aos sinais e sintomas de hemorragia dos doentes, incluindo epistaxe, especialmente em caso de medicação concomitante suscetível de poder induzir hemorragias (ver secção 4.8). No início do tratamento, deve realizar-se semanalmente a monitorização dos hemogramas, durante as primeiras 8 semanas e, em seguida, mensalmente. Pode ser necessária uma modificação da dose (ver secção 4.2). Os doentes podem necessitar de suporte com produtos derivados do sangue e/ou de fatores de crescimento.

#### Acontecimentos tromboembólicos

Doentes medicados com pomalidomida em combinação com a dexametasona desenvolveram acontecimentos tromboembólicos venosos (predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar) e acontecimentos trombóticos arteriais (enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral). Os doentes com fatores de risco conhecidos para tromboembolia – incluindo trombose anterior – devem ser cuidadosamente monitorizados. Devem ser tomadas medidas para tentar minimizar todos os fatores de risco modificáveis (por exemplo, tabagismo, hipertensão e hiperlipidemia). Os doentes e os médicos são aconselhados a estarem atentos aos sinais e sintomas de tromboembolia. Os doentes devem ser instruídos a procurarem cuidados médicos se desenvolverem sintomas tais como falta de ar, dor no peito, inchaço dos braços ou das pernas. Recomenda-se (a menos que contraindicada) terapêutica anticoagulante (como por ex., ácido acetilsalicílico, varfarina, heparina ou clopidogrel), especialmente em doentes com fatores adicionais de risco trombóticos. A decisão de adotar medidas profiláticas deve ser tomada cuidadosamente após uma avaliação cuidadosa dos fatores de risco subjacentes de cada doente. Em ensaios clínicos, os doentes receberam doses profiláticas de ácido acetilsalicílico ou terapêutica antitrombótica alternativa. A utilização de agentes eritropoiéticos comporta o risco de acontecimentos trombóticos incluindo tromboembolia. Desta forma, os agentes eritropoiéticos, bem como outros agentes que possam aumentar o risco de acontecimentos trombóticos, devem ser utilizados com precaução.

#### Neuropatia periférica

Os doentes com neuropatia periférica de Grau  $\geq 2$  foram excluídos dos ensaios clínicos com a pomalidomida. Devem ser tomadas as devidas precauções quando se considerar o tratamento destes doentes com pomalidomida.

#### Disfunção cardíaca significativa

Doentes com disfunção cardíaca significativa (insuficiência cardíaca congestiva [Classe III ou IV da *NY Heart Association*]; enfarte do miocárdio no prazo de 12 meses do início do tratamento; angina de peito instável ou pobremente controlada) foram excluídos dos ensaios clínicos com a pomalidomida. Foram notificados casos de insuficiência cardíaca, incluindo insuficiência cardíaca congestiva e edema pulmonar (ver secção 4.8), principalmente em doentes com doença cardíaca pré-existente ou com fatores de risco cardíaco. Devem ser tomadas as devidas precauções quando se considerar o tratamento destes doentes com pomalidomida, incluindo a monitorização periódica de sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca.

#### Síndrome de lise tumoral

Pode ocorrer síndrome de lise tumoral. Os doentes em maior risco de síndrome de lise tumoral são aqueles que apresentam uma carga tumoral elevada antes do tratamento. Estes doentes devem ser monitorizados atentamente e devem ser tomadas as precauções adequadas.

#### Segundas neoplasias malignas primárias

Foram comunicadas segundas neoplasias malignas primárias, tais como cancro da pele de tipo não melanoma, em doentes a receber pomalidomida (ver secção 4.8). Os médicos devem avaliar

cuidadosamente os doentes antes e durante o tratamento utilizando o rastreio oncológico padrão para a ocorrência de segundas neoplasias malignas primárias e instituir o tratamento conforme indicado.

#### Reação alérgica

Foram notificados casos de angioedema e reações dermatológicas graves (ver secção 4.8). Doentes com antecedentes de reações alérgicas graves associadas à talidomida ou à lenalidomida foram excluídos dos ensaios clínicos. Estes doentes podem estar em risco de reações de hipersensibilidade e não devem ser medicados com pomalidomida. Deve considerar-se a interrupção ou descontinuação da pomalidomida na erupção cutânea de grau 2-3. A pomalidomida deve ser descontinuada permanentemente em caso de angioedema, erupção cutânea de grau 4, dermatite esfoliativa ou bulhosa.

#### Tonturas e confusão

Foram comunicados casos de tonturas e confusão com a pomalidomida. Os doentes devem evitar situações em que as tonturas e a confusão podem ser problemáticas e não devem tomar outros medicamentos que possam causar tonturas ou confusão sem primeiro procurarem aconselhamento médico.

#### Doença pulmonar intersticial (DPI)

Foi observada DPI e acontecimentos relacionados incluindo casos de pneumonite, com a pomalidomida. Deve efetuar-se uma avaliação cuidadosa dos doentes com início agudo ou agravamento inexplicável dos sintomas pulmonares de modo a excluir a DPI. A pomalidomida deve ser interrompida mediante a investigação destes sintomas e se houver confirmação de DPI, deve iniciar-se um tratamento apropriado. A pomalidomida só deverá ser reiniciada após uma avaliação rigorosa dos benefícios e dos riscos.

#### Afeções hepáticas

Foram observados níveis acentuadamente elevados da alanina aminotransferase e da bilirrubina em doentes tratados com pomalidomida (ver secção 4.8). Também tem havido casos de hepatite que resultaram na descontinuação da pomalidomida. Recomenda-se a monitorização regular da função hepática durante os primeiros 6 meses de tratamento com pomalidomida e conforme clinicamente indicado daí em diante.

#### Infeções

A reativação da hepatite B foi notificada raramente em doentes a receberem pomalidomida em associação com dexametasona que foram anteriormente infetados com o vírus da hepatite B (VHB). Alguns destes casos progrediram para insuficiência hepática aguda, resultando em descontinuação da pomalidomida. Deve estabelecer-se o estado do vírus da hepatite B antes de se iniciar o tratamento com pomalidomida. Recomenda-se que os doentes com testes positivos para a infeção por VHB consultem um médico especializado no tratamento da hepatite B. Deve ter-se precaução quando se utiliza a pomalidomida em associação com dexametasona em doentes anteriormente infetados com o VHB, incluindo doentes que são positivos para o anti-HBc mas negativos para o HBsAg. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para despistar sinais e sintomas de infeção ativa pelo VHB durante a terapêutica.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Efeito de Imnovid sobre outros medicamentos

Não se prevê que a pomalidomida cause interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente relevantes devido à inibição ou indução da isoenzima P450 ou inibição de transportadores quando coadministrada com substratos destas enzimas ou transportadores. Não foi avaliado clinicamente o potencial deste tipo de interações medicamentosas, incluindo o impacto potencial da pomalidomida na farmacocinética de contraceptivos orais combinados (ver secção 4.4 Teratogenicidade).

#### Efeito de outros medicamentos sobre Imnovid

A pomalidomida é parcialmente metabolizada pelas CYP1A2 e CYP3A4/5. Também é um substrato da glicoproteína-P. A coadministração de pomalidomida com o cetoconazol, inibidor potente das

CYP3A4/5 e da P-gp, ou com a carbamazepina, indutor potente das CYP3A4/5, não teve um efeito clinicamente relevante na exposição da pomalidomida. A coadministração da fluvoxamina, inibidor potente da CYP1A2, com a pomalidomida na presença do cetoconazol, aumentou a exposição média à pomalidomida em 107% com um intervalo de confiança de 90% [91% a 124%] em comparação com pomalidomida mais cetoconazol. Num segundo estudo para avaliar a contribuição de um inibidor da CYP1A2 isoladamente para as alterações no metabolismo, a coadministração de fluvoxamina isoladamente com pomalidomida aumentou a exposição média à pomalidomida em 125% com um intervalo de confiança de 90% [98% a 157%] em comparação com a pomalidomida isoladamente. Se forem coadministrados inibidores potentes da CYP1A2 (por ex., ciprofloxacina, enoxacina e fluvoxamina) com a pomalidomida, reduzir a dose de pomalidomida em 50%.

#### Dexametasona

A coadministração de doses múltiplas de até 4 mg de pomalidomida com 20 mg a 40 mg de dexametasona (um indutor fraco a moderado de várias enzimas do CYP incluindo a CYP3A) a doentes com mieloma múltiplo não teve qualquer efeito sobre a farmacocinética da pomalidomida em comparação com a administração isolada de pomalidomida.

O efeito da dexametasona sobre a varfarina é desconhecido. Aconselha-se a monitorização atenta da concentração da varfarina durante o tratamento.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método de contraceção eficaz. Se ocorrer uma gravidez numa mulher tratada com pomalidomida, o tratamento tem de ser interrompido e a doente tem de ser encaminhada para um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e aconselhamento. Se ocorrer uma gravidez na parceira de um doente que esteja a tomar pomalidomida, recomenda-se que esta seja encaminhada para um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e aconselhamento. A pomalidomida está presente no sêmen humano. Como precaução, todos os doentes do sexo masculino a tomarem pomalidomida devem utilizar preservativos durante o tratamento, durante a interrupção da dose e durante 7 dias após a cessação do tratamento se a sua parceira estiver grávida ou tiver potencial para engravidar e não utilizar contraceção (ver secções 4.3 e 4.4).

#### Gravidez

É de prever um efeito teratogénico da pomalidomida no ser humano. A pomalidomida é contraindicada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar, a menos que sejam satisfeitas todas as condições do Programa de Prevenção da Gravidez, ver secção 4.3 e secção 4.4.

#### Amamentação

Desconhece-se se a pomalidomida é excretada no leite materno. A pomalidomida foi detetada no leite de ratos fêmea lactantes após administração à mãe. Devido ao potencial de reações adversas em lactentes causadas pela pomalidomida, tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação do medicamento tendo em conta a importância do medicamento para a mãe.

#### Fertilidade

Verificou-se que a pomalidomida tem um impacto negativo na fertilidade e é teratogénica em animais. A pomalidomida atravessou a placenta e foi detetada no sangue fetal após administração a coelhas gestantes. Ver secção 5.3.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Imnovid sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Foram notificados casos de fadiga, nível de consciência diminuído, confusão e tonturas com a utilização de pomalidomida. Caso sejam afetados, os doentes devem ser instruídos no sentido

de não conduzir, utilizar máquinas ou realizar atividades perigosas enquanto estiverem a ser tratados com pomalidomida.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência em estudos clínicos foram as doenças do sangue e do sistema linfático incluindo anemia (45,7%), neutropenia (45,3%) e trombocitopenia (27%); perturbações gerais e alterações no local de administração incluindo fadiga (28,3%), pirexia (21%) e edema periférico (13%), e infecções e infestações incluindo pneumonia (10,7%). Foram notificadas reações adversas de neuropatia periférica em 12,3% dos doentes e reações adversas embólicas ou trombóticas venosas em 3,3% dos doentes. As reações adversas de grau 3 ou 4 notificadas com mais frequência foram doenças do sangue e do sistema linfático incluindo neutropenia (41,7%), anemia (27%) e trombocitopenia (20,7%); infecções e infestações incluindo pneumonia (9%) e perturbações gerais e alterações no local de administração incluindo fadiga (4,7%), pirexia (3%) e edema periférico (1,3%). A reação adversa grave notificada com mais frequência foi a pneumonia (9,3%). Outras reações adversas graves notificadas incluíram neutropenia febril (4,0%), neutropenia (2,0%), trombocitopenia (1,7%) e reações adversas embólicas ou trombóticas venosas (1,7%).

As reações adversas tiveram a tendência de ocorrer mais frequentemente nos primeiros 2 ciclos de tratamento com pomalidomida.

##### Lista tabulada das reações adversas

No estudo aleatorizado CC-4047-MM-003, 302 doentes com mieloma múltiplo em recidiva e refratário foram expostos a 4 mg de pomalidomida administrada uma vez por dia durante 21 dias em cada ciclo de 28 dias em combinação com uma dose baixa de dexametasona semanalmente.

As reações adversas observadas em doentes tratados com pomalidomida mais dexametasona estão indicadas a seguir por classes de sistemas de órgãos e frequência para todas as reações adversas e para as reações adversas de Grau 3 ou 4.

As frequências das reações adversas são as que foram notificadas no braço da pomalidomida mais dexametasona do estudo CC-4047-MM-003 (n = 302) e de dados de pós-comercialização. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas de acordo com a orientação atual como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) e pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Todas as Reações Adversas /Frequência</b>	<b>Reações Adversas de Grau 3-4/ Frequência</b>
<b>Infeções e infestações</b>	<p><b>Muito frequentes</b> Pneumonia (infeções bacterianas, virais e fúngicas, incluindo infeções oportunistas)</p> <p><b>Frequentes</b> Sépsis neutropénica Broncopneumonia Bronquite Infeção das vias respiratórias Infeção das vias respiratórias superiores Nasofaringite Herpes zoster</p> <p><b>Desconhecido</b> Reativação da hepatite B</p>	<p><b>Frequentes</b> Sépsis neutropénica Pneumonia (infeções bacterianas, virais e fúngicas, incluindo infeções oportunistas) Broncopneumonia Infeção das vias respiratórias Infeção das vias respiratórias superiores</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Bronquite Herpes zoster</p> <p><b>Desconhecido</b> Reativação da hepatite B</p>
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)</b>	<p><b>Pouco frequentes</b> Carcinoma basocelular da pele Carcinoma das células escamosas da pele</p>	<p><b>Pouco frequentes</b> Carcinoma basocelular da pele Carcinoma das células escamosas da pele</p>
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	<p><b>Muito frequentes</b> Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia</p> <p><b>Frequentes</b> Neutropenia febril Pancitopenia*</p>	<p><b>Muito frequentes</b> Neutropenia Trombocitopenia Anemia</p> <p><b>Frequentes</b> Neutropenia febril Leucopenia Pancitopenia*</p>
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	<p><b>Muito frequentes</b> Diminuição do apetite</p> <p><b>Frequentes</b> Hipercalemiemia Hiponatremia Hiperuricemia*</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Síndrome de lise tumoral*</p>	<p><b>Frequentes</b> Hipercalemiemia Hiponatremia Hiperuricemia*</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Diminuição do apetite Síndrome de lise tumoral*</p>
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	<p><b>Frequentes</b> Estado confusional</p>	<p><b>Frequentes</b> Estado confusional</p>
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	<p><b>Frequentes</b> Diminuição do nível de consciência Neuropatia sensorial periférica Tonturas Tremores Hemorragia intracraniana*</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Acidente vascular cerebral*</p>	<p><b>Frequentes</b> Diminuição do nível de consciência</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Neuropatia sensorial periférica Tonturas Tremores Acidente vascular cerebral* Hemorragia intracraniana*</p>

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Todas as Reações Adversas /Frequência</b>	<b>Reações Adversas de Grau 3-4/ Frequência</b>
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Vertigens	<b><u>Frequentes</u></b> Vertigens
<b>Vasculopatias</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Trombose venosa profunda	<b><u>Pouco frequentes</u></b> Trombose venosa profunda
<b>Cardiopatias</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Insuficiência cardíaca* Fibrilhação auricular* Enfarte do miocárdio*	<b><u>Frequentes</u></b> Insuficiência cardíaca* Fibrilhação auricular*  <b><u>Pouco frequentes</u></b> Enfarte do miocárdio*
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Angioedema* Urticária*	<b><u>Pouco frequentes</u></b> Angioedema* Urticária*
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Dispneia Tosse  <b><u>Frequentes</u></b> Embolia pulmonar Epistaxe* Doença pulmonar intersticial*	<b><u>Frequentes</u></b> Dispneia  <b><u>Pouco frequentes</u></b> Embolia pulmonar Tosse Epistaxe* Doença pulmonar intersticial*
<b>Doenças gastrointestinais</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Diarreia Náuseas Obstipação  <b><u>Frequentes</u></b> Vômitos Hemorragia gastrointestinal	<b><u>Frequentes</u></b> Diarreia Vômitos Obstipação  <b><u>Pouco frequentes</u></b> Náuseas Hemorragia gastrointestinal
<b>Afeções hepatobiliares</b>	<b><u>Pouco frequentes</u></b> Hiperbilirrubinemia Hepatite*	<b><u>Pouco frequentes</u></b> Hiperbilirrubinemia
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Erupção cutânea Prurido	<b><u>Frequentes</u></b> Erupção cutânea
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Dor óssea Espasmos musculares	<b><u>Frequentes</u></b> Dor óssea  <b><u>Pouco frequentes</u></b> Espasmos musculares
<b>Doenças renais e urinárias</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Insuficiência renal Retenção urinária	<b><u>Frequentes</u></b> Insuficiência renal  <b><u>Pouco frequentes</u></b> Retenção urinária
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Dor pélvica	<b><u>Frequentes</u></b> Dor pélvica
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Fadiga Pirexia Edema periférico	<b><u>Frequentes</u></b> Fadiga Pirexia Edema periférico

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Todas as Reações Adversas /Frequência</b>	<b>Reações Adversas de Grau 3-4/ Frequência</b>
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	<p><b>Frequentes</b></p> <p>Diminuição da contagem de neutrófilos</p> <p>Diminuição da contagem de leucócitos</p> <p>Diminuição da contagem de plaquetas</p> <p>Aumento da alanina aminotransferase</p> <p>Aumento do ácido úrico no sangue*</p>	<p><b>Frequentes</b></p> <p>Diminuição da contagem de neutrófilos</p> <p>Diminuição da contagem de leucócitos</p> <p>Diminuição da contagem de plaquetas</p> <p>Aumento da alanina aminotransferase</p> <p><b>Pouco frequentes</b></p> <p>Aumento do ácido úrico no sangue*</p>

\* Identificado a partir de dados de pós-comercialização, com frequências baseadas em dados de ensaios clínicos.

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### Teratogenicidade

A pomalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida. A talidomida é uma substância ativa teratogénica humana conhecida que causa malformações congénitas graves com perigo de vida. Verificou-se que a pomalidomida é teratogénica em ratos e coelhos quando administrada durante o período mais importante da organogénese (ver secção 4.6 e 5.3). Se a pomalidomida for tomada durante a gravidez é de esperar um efeito teratogénico no ser humano (ver secção 4.4).

#### Neutropenia e trombocitopenia

Ocorreu neutropenia em 45,3% dos doentes que receberam pomalidomida mais dexametasona em dose baixa (Pom + LD-Dex), e em 19,5% dos doentes que receberam dexametasona em dose alta (HD-Dex). A neutropenia foi de Grau 3 ou 4 em 41,7% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex em comparação com 14,8% que receberam HD-Dex. Nos doentes tratados com Pom + LD-Dex, os casos de neutropenia grave foram pouco frequentes (2,0% dos doentes), não levaram a descontinuação do tratamento e foram associados a interrupção do tratamento em 21,0% dos doentes e a diminuição da dose em 7,7% dos doentes.

Nos doentes que receberam Pom + LD-Dex, 6,7% tiveram neutropenia febril (NF) em comparação com nenhum dos que recebeu HD-Dex. Foram todos notificados como sendo de Grau 3 ou 4. A NF foi notificada como sendo grave em 4,0% dos doentes. A NF foi associada a interrupção do tratamento em 3,7% dos doentes, a diminuição da dose em 1,3% dos doentes e a nenhuma descontinuação do tratamento.

Ocorreu trombocitopenia em 27,0% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em 26,8% dos doentes que receberam HD-Dex. A trombocitopenia foi de Grau 3 ou 4 em 20,7% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em 24,2% que receberam HD-Dex. Nos doentes tratados com Pom + LD-Dex, os casos de trombocitopenia foram graves em 1,7% dos doentes, levaram a diminuição da dose em 6,3% dos doentes, a interrupção do tratamento em 8% dos doentes e a descontinuação do tratamento em 0,7%. (ver secções 4.2 e 4.4)

#### Infeção

A infeção foi a toxicidade não hematológica mais frequente, ocorrendo em 55,0% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em 48,3% dos doentes que receberam HD-Dex. Aproximadamente metade destas infeções foram de Grau 3 ou 4; 24,0% em doentes tratados com Pom + LD-Dex e 22,8% nos que receberam HD-Dex.

Nos doentes tratados com Pom + LD-Dex, a pneumonia e as infeções das vias respiratórias superiores foram as infeções mais frequentemente notificadas (respetivamente em 10,7% e 9,3% dos doentes), em que 24,3% das infeções notificadas foram infeções graves e fatais (Grau 5) e ocorreram em 2,7% dos doentes tratados. Nos doentes tratados com Pom + LD-Dex, as infeções levaram a descontinuação

da dose em 2,0% dos doentes, a interrupção do tratamento em 14,3% dos doentes e a diminuição da dose em 1,3%.

#### Acontecimentos tromboembólicos

Acontecimentos embólicos ou trombóticos venosos (ATE) ocorreram em 3,3% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em 2,0% dos doentes que receberam HD-Dex. As reações de Grau 3 ou 4 ocorreram em 1,3% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em nenhum doente que recebeu HD-Dex. Nos doentes tratados com Pom + LD-Dex, os ATE foram notificados como graves em 1,7% dos doentes, não foram notificadas reações fatais nos estudos clínicos e os ATE não foram associados à descontinuação da dose.

A profilaxia com ácido acetilsalicílico (e com outros anticoagulantes em doentes de alto risco), foi obrigatória em todos os doentes dos estudos clínicos. Recomenda-se terapêutica anticoagulante (a menos que contraindicada) (ver secção 4.4).

#### Neuropatia periférica

Os doentes com neuropatia periférica persistente de Grau  $\geq 2$  foram excluídos dos estudos clínicos. Ocorreu neuropatia periférica, principalmente de Grau 1 ou 2, em 12,3% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em 10,7% dos doentes que receberam HD-Dex. As reações de Grau 3 ou 4 ocorreram em 1,0% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em 1,3% dos doentes que receberam HD-Dex. Nos doentes tratados com Pom + LD-Dex, não foram notificadas reações de neuropatia periférica como tendo sido graves em ensaios clínicos e a neuropatia periférica levou à descontinuação da dose em 0,3% dos doentes (ver secção 4.4).

O tempo mediano até ao aparecimento de neuropatia foi de 2,1 semanas, variando entre 0,1 a 48,3 semanas. O tempo mediano para o aparecimento foi mais precoce nos doentes a receber HD-Dex em comparação com Pom + LD-Dex (1,3 semanas versus 2,1 semanas).

O tempo mediano até à resolução foi de 22,4 semanas nos doentes a receber Pom + LD-Dex e 13,6 semanas nos doentes a receber HD-Dex. O limite inferior do IC a 95% era de 5,3 semanas nos doentes tratados com Pom + LD-Dex e 2,0 semanas nos doentes que receberam HD-Dex.

#### Hemorragia

Foram comunicados distúrbios hemorrágicos com a pomalidomida, especialmente em doentes com fatores de risco, tais como medicamentos concomitantes que aumentam a susceptibilidade à hemorragia. Os acontecimentos hemorrágicos incluíram epistaxe, hemorragia intracraniana e hemorragia gastrointestinal.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

## **4.9 Sobredosagem**

Foram estudadas doses de Pomalidomida até 50 mg em dose única em voluntários saudáveis e, de 10 mg como doses múltiplas uma vez por dia em doentes com mieloma múltiplo sem terem sido notificados acontecimentos adversos graves relacionados com a sobredosagem. A pomalidomida foi removida por hemodiálise.

Em caso de sobredosagem aconselha-se cuidados de suporte.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agente imunomodulador Código ATC: L04AX06

#### Mecanismo de ação

A pomalidomida tem um atividade tumoricida direta antimieloma, atividades imunomoduladoras e inibe o suporte de células do estroma necessário ao crescimento de células tumorais do mieloma múltiplo. Especificamente, a pomalidomida inibe a proliferação e induz a apoptose de células tumorais hematopoiéticas. Além disso, a pomalidomida inibe a proliferação de linhas celulares de mieloma múltiplo resistentes à lenalidomida e cria uma sinergia com a dexametasona nas linhas celulares de mieloma múltiplo, resistentes à lenalidomida e sensíveis à lenalidomida, para induzir a apoptose das células tumorais. A pomalidomida aumenta a imunidade mediada pelas células T e pelas células *natural killer* (NK) e inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, TNF- $\alpha$  e IL-6) pelos monócitos. A pomalidomida também inibe a angiogênese bloqueando a migração e adesão de células endoteliais.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança da pomalidomida em associação com a dexametasona foram avaliadas num estudo aberto multicêntrico de fase III, aleatorizado, (CC-4047-MM-003), no qual a terapêutica com pomalidomida mais dexametasona em dose baixa (Pom+LD-Dex) foi comparada com a dexametasona isolada em dose alta (HD-Dex) em doentes adultos com mieloma múltiplo em recidiva e refratário previamente tratados, que receberam pelo menos dois tratamentos prévios, que incluíram tanto a lenalidomida como o bortezomib, e demonstraram progressão da doença com a última terapêutica. O estudo incluiu um total de 455 doentes: 302 no braço de Pom+LD-Dex e 153 no braço de HD-Dex. A maioria dos doentes eram do sexo masculino (59%) e de raça branca (79%), a idade mediana para a população global foi de 64 anos (mín., máx.: 35, 87 anos).

Aos doentes no braço de Pom+LD-Dex administraram-se 4 mg de pomalidomida, por via oral, nos Dias 1 a 21 em cada ciclo de 28 dias. A LD-Dex (40 mg) foi administrada uma vez por dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de um ciclo de 28 dias. No braço da HD-Dex, a dexametasona (40 mg) foi administrada uma vez por dia nos Dias 1 a 4, 9 a 12 e 17 a 20 de um ciclo de 28 dias. Os doentes com mais de 75 anos de idade iniciaram o tratamento com 20 mg de dexametasona. O tratamento continuou até os doentes apresentarem progressão da doença.

O objetivo primário de eficácia foi a sobrevida sem progressão (*progression free survival* - PFS) de acordo com o *International Myeloma Working Group* (critérios IMWG). No que respeita à população ITT, o tempo mediano de PFS por revisão da Comissão de Adjudicação de Revisão Independente (IRAC) com base nos critérios do IMWG foi de 15,7 semanas (IC 95%: 13,0; 20,1) no braço de Pom + LD-Dex; a taxa estimada de sobrevida sem acontecimentos às 26 semanas foi de 35,99% ( $\pm$ 3,46%). No braço da HD-Dex, o tempo mediano de PFS foi de 8,0 semanas (IC 95%: 7,0; 9,0); a taxa estimada de sobrevida sem acontecimentos às 26 semanas foi de 12,15% ( $\pm$ 3,63%).

A sobrevida sem progressão foi avaliada em vários subgrupos relevantes: género, raça, índice de desempenho do ECOG, fatores de estratificação (idade, população de doença, terapêuticas anteriores antimieloma [2, > 2]), parâmetros selecionados com significado prognóstico (nível inicial de microglobulina beta-2, níveis iniciais de albumina, compromisso renal inicial e risco citogenético), e exposição e refratoriedade a terapêuticas anteriores antimieloma. Independentemente do subgrupo avaliado, a PFS foi geralmente consistente com a observada na população ITT nos dois grupos de tratamento.

A sobrevida sem progressão da população ITT é resumida na Tabela 1. A curva de Kaplan-Meier da PFS da população ITT é apresentada na Figura 1.

**Tabela 1: Tempo de sobrevida sem progressão por revisão da IRAC com base nos critérios do IMWG (teste de “log rank” estratificado) (População ITT)**

	<b>Pom+LD-Dex (N=302)</b>	<b>HD-Dex (N=153)</b>
Sobrevida sem progressão (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Censurados, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Com progressão/Mortos, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Tempo de sobrevida sem progressão (semanas)		
Mediana <sup>a</sup>	15,7	8,0
IC 95% bilateral <sup>b</sup>	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
IC 95% bilateral da razão de risco (Pom+LD-Dex:HD-Dex) <sup>c</sup>	0,45 [0,35; 0,59]	
Valor p bilateral pelo teste do “log-rank” <sup>d</sup>	<0,001	

Nota: IC=Intervalo de confiança; IRAC=Comissão de Adjudicação de Revisão Independente; NE = não estimável.

<sup>a</sup> A mediana baseia-se na estimativa de Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Intervalo de confiança de 95% sobre o tempo mediano da sobrevida sem progressão

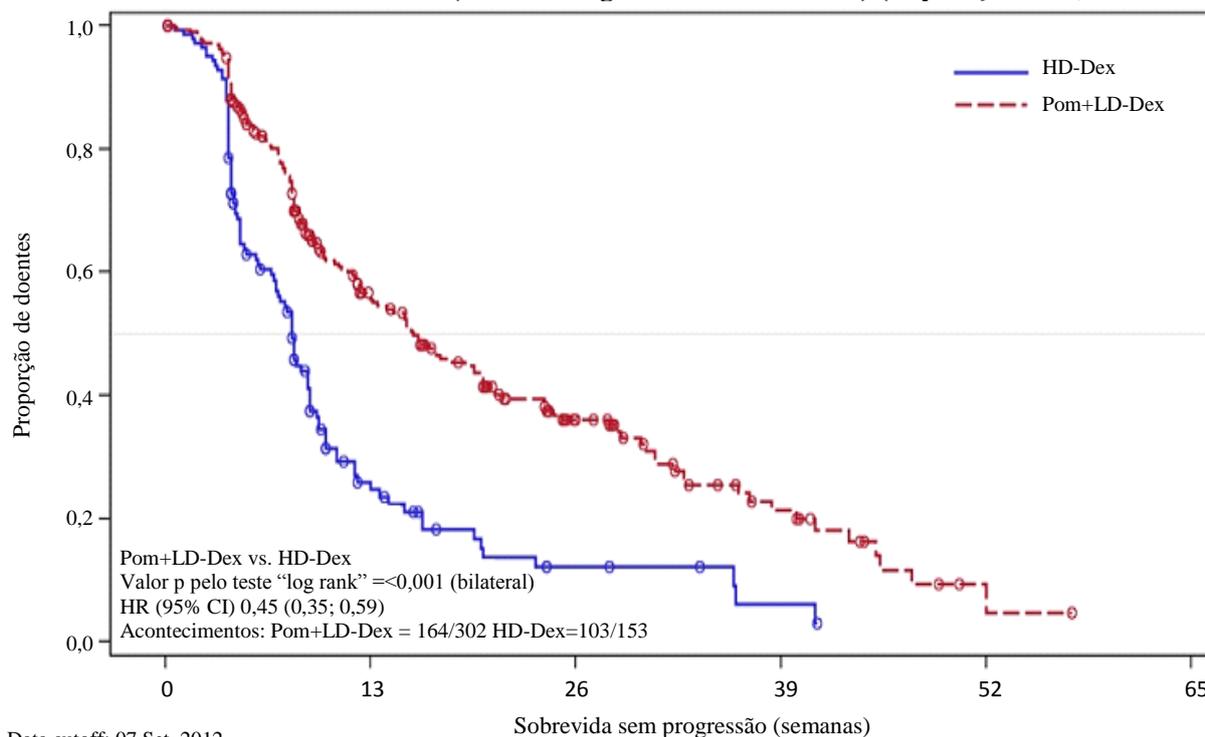
<sup>c</sup> Baseado no modelo de risco proporcional de Cox que compara as funções de risco associadas aos grupos de tratamento, estratificados por idades

(≤75 vs. >75), população de doença (refractária a Lenalidomida e a Bortezomib vs. não refractária aos dois medicamentos), e número anterior de terapêuticas anti mieloma (=2 vs. >2).

<sup>d</sup> O valor p baseia-se no teste do “log-rank” estratificado com os mesmos fatores de estratificação que o modelo de Cox acima referido.

Fecho dos dados (*Data cutoff*): 07 Set. 2012

**Figura 1: Sobrevida sem progressão por revisão da resposta pela IRAC com base nos critérios do IMWG (teste de “log rank” estratificado) (População ITT)**



Data cutoff: 07 Set. 2012

A sobrevida global foi o objetivo secundário chave do estudo. Um total de 226 (74,8%) dos doentes do grupo de Pom + LD-Dex e 95 (62,1%) dos doentes do grupo de HD-Dex estavam vivos na data do fecho dos dados (07 Set. 2012). O tempo mediano de sobrevida global (*overall survival* - OS) com base nas estimativas de Kaplan-Meier não foi atingido para Pom + LD-Dex, mas previa-se que fosse pelo menos de 48 semanas, que é o limite inferior do IC 95%. O tempo mediano de OS no braço de HD-Dex foi de 34 semanas (IC 95%: 23,4; 39,9). A taxa sem acontecimentos ao fim de 1 ano foi de 52,6% ( $\pm$  5,72%) no braço de Pom + LD-Dex e de 28,4% ( $\pm$  7,51%) no braço de HD-Dex. A diferença na OS entre os dois grupos de tratamento foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

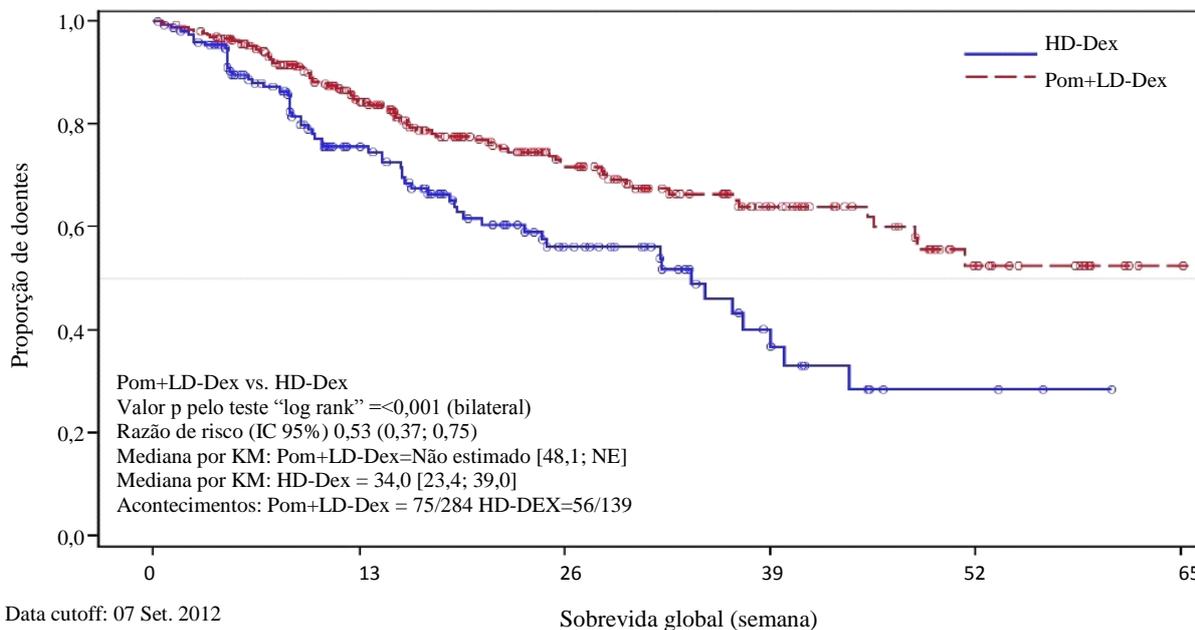
A sobrevida global da população ITT é resumida na Tabela 2. A curva de Kaplan-Meier da OS da população ITT é apresentada na Figura 2.

Com base nos resultados dos objetivos da PFS e da OS, a Comissão de Monitorização de Dados estabelecida para este estudo, recomendou que o estudo fosse completado e que os doentes do braço de HD-Dex passassem para o braço de Pom + LD-Dex.

**Tabela 2: Sobrevida global: População ITT**

	<b>Estatística</b>	<b>Pom+LD-Dex (N=302)</b>	<b>HD-Dex (N=153)</b>
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Censurados	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Mortos	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Tempo de sobrevida (semanas)	Mediana <sup>a</sup>	NE	34,0
	IC 95% bilateral <sup>b</sup>	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Razão de risco (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [IC 95% bilateral <sup>c</sup> ]		0,53 [0,37; 0,74]	
Valor p bilateral pelo teste do “log-rank” <sup>d</sup>		<0,001	

**Figura 2: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida global**



### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Imnovid em todos os subgrupos da população pediátrica no mieloma múltiplo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A pomalidomida é absorvida, com uma concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) que ocorre entre 2 e 3 horas, sendo absorvida pelo menos 73% após administração de uma dose oral única. A exposição

sistémica (AUC) da pomalidomida aumenta de maneira aproximadamente linear e proporcional à dose. Após doses múltiplas, a pomalidomida apresenta uma taxa de acumulação de 27 a 31% na AUC.

A coadministração com uma refeição de elevado teor de gorduras e de calorias diminui a velocidade de absorção, diminuindo a  $C_{max}$  plasmática média em aproximadamente 27%, mas tem um efeito mínimo na extensão global da absorção com uma diminuição da AUC média de 8%. Portanto, a pomalidomida pode ser administrada sem ter em consideração a ingestão de alimentos.

#### Distribuição

A pomalidomida tem um volume de distribuição aparente médio (Vd/F) entre 62 e 138 l no estado de equilíbrio. A pomalidomida distribui-se no sêmen humano de indivíduos saudáveis numa concentração de aproximadamente 67% do nível no plasma 4 horas pós-dose (aproximadamente o  $T_{max}$ ), após 4 dias de uma administração diária única de 2 mg. A ligação *in vitro* dos enantiómeros da pomalidomida às proteínas do plasma humano varia entre 12% e 44% e não depende da concentração.

#### Biotransformação

A pomalidomida é o principal componente circulante (aproximadamente 70% da radioatividade no plasma) *in vivo* em indivíduos saudáveis que receberam uma dose única oral de [ $^{14}C$ ]-pomalidomida (2 mg). Os metabolitos presentes não correspondiam a >10% do composto de origem ou da radioatividade total no plasma.

As vias metabólicas predominantes da radioatividade excretada são a hidroxilação com subsequente glucuronidação, ou a hidrólise. *In vitro*, as CYP1A2 e CYP3A4 foram identificadas como as principais enzimas envolvidas na hidroxilação da pomalidomida mediada pelas CYP, com contribuições menos importantes das CYP2C19 e CYP2D6. A pomalidomida também é um substrato da glicoproteína-P *in vitro*. A coadministração de pomalidomida com o inibidor potente das CYP3A4/5 e da P-gp, o cetoconazol, ou com o indutor potente das CYP3A4/5, a carbamazepina, não teve um efeito clinicamente relevante na exposição da pomalidomida. A coadministração da fluvoxamina, inibidor potente da CYP1A2, com a pomalidomida na presença do cetoconazol, aumentou a exposição média à pomalidomida em 107% com um intervalo de confiança de 90% [91% a 124%] em comparação com pomalidomida mais cetoconazol. Num segundo estudo para avaliar o efeito de um inibidor da CYP1A2 isoladamente no metabolismo, a coadministração de fluvoxamina isoladamente com pomalidomida aumentou a exposição média à pomalidomida em 125% com um intervalo de confiança de 90% [98% a 157%] em comparação com a pomalidomida isoladamente. Se forem coadministrados inibidores potentes da CYP1A2 (por ex., ciprofloxacina, enoxacina e fluvoxamina) com a pomalidomida, reduzir a dose de pomalidomida em 50%. A administração de pomalidomida em fumadores, sabendo-se que fumar tabaco induz a isoforma CYP1A2, não teve um efeito clinicamente relevante na exposição à pomalidomida em comparação com a exposição à pomalidomida observada em não fumadores.

Com base em dados *in vitro*, a pomalidomida não é um inibidor ou indutor das isoenzimas do citocromo P-450 e não inibe qualquer dos transportadores estudados. Não são de prever interações medicamentosas clinicamente relevantes quando a pomalidomida é coadministrada com substratos destas vias.

#### Eliminação

A pomalidomida é eliminada com uma semivida plasmática mediana de aproximadamente 9,5 horas em indivíduos saudáveis e aproximadamente 7,5 horas em doentes com mieloma múltiplo. A pomalidomida sofre uma depuração corporal total média (CL/F) de aproximadamente 7-10 l/h.

Após a administração oral única de [ $^{14}C$ ]-pomalidomida (2 mg) em indivíduos saudáveis, aproximadamente 73% e 15% da dose radioativa foi eliminada respetivamente na urina e nas fezes, sendo aproximadamente 2% e 8% do carbono radioativo administrado eliminado na forma de pomalidomida na urina e fezes.

A pomalidomida é extensivamente metabolizada antes da excreção, sendo os metabolitos resultantes eliminados principalmente na urina. Os 3 metabolitos predominantes na urina (formados por hidrólise

ou hidroxilação com subsequente glucuronidação) correspondem respetivamente a cerca de 23%, 17% e 12% da dose na urina.

Os metabolitos dependentes da CYP correspondem a aproximadamente 43% da radioatividade total excretada, enquanto que os metabolitos hidrolíticos não dependentes das CYP correspondem a 25% e a excreção de pomalidomida não alterada corresponde a 10% (2% na urina e 8% nas fezes).

#### Farmacocinética populacional

Com base na análise farmacocinética populacional utilizando um modelo bicompartimental, indivíduos saudáveis e doentes com MM apresentaram uma depuração aparente (CL/F) e um volume de distribuição central aparente ( $V_2/F$ ) comparáveis. Nos tecidos periféricos, a pomalidomida foi captada preferencialmente por tumores com uma depuração da distribuição periférica aparente (Q/F) e um volume de distribuição periférico aparente ( $V_3/F$ ) respetivamente 3,7 vezes e 8 vezes mais elevados do que nos de indivíduos saudáveis.

#### População pediátrica

Não existem dados disponíveis sobre a administração da pomalidomida a crianças ou adolescentes (< 18 anos de idade).

#### Idosos

Com base nas análises de farmacocinética populacional em indivíduos saudáveis e em doentes com mieloma múltiplo, não se observou uma influência significativa da idade (19-83 anos) na depuração oral da pomalidomida. Em estudos clínicos, não foram necessários ajustes posológicos em doentes idosos expostos à pomalidomida (> 65 anos de idade). Ver secção 4.2.

#### Compromisso renal

As análises de farmacocinética populacional mostraram que os parâmetros farmacocinéticos da pomalidomida não foram notavelmente afetados em doentes com compromisso renal (definido pela depuração da creatinina ou pela taxa de filtração glomerular estimada [TFGe]) em comparação com doentes com uma função renal normal ( $CrCl \geq 60$  ml/minuto). A exposição média normalizada da AUC à pomalidomida foi de 98,2% com um intervalo de confiança de 90% [77,4% a 120,6%] em doentes com compromisso renal moderado ( $TFGe \geq 30$  a  $\leq 45$  ml/minuto/ $1,73 m^2$ ) em comparação com doentes com uma função renal normal. A exposição média normalizada da AUC à pomalidomida foi de 100,2% com um intervalo de confiança de 90% [79,7% a 127,0%] em doentes com compromisso renal grave que não requerem diálise ( $CrCl < 30$  ou  $TFGe < 30$  ml/minuto/ $1,73 m^2$ ) em comparação com doentes com uma função renal normal. A exposição média normalizada da AUC à pomalidomida aumentou 35,8% com um IC de 90% [7,5% a 70,0%] em doentes com compromisso renal grave que requerem diálise ( $CrCl < 30$  ml/minuto que requer diálise) em comparação com doentes com uma função renal normal. As alterações médias na exposição à pomalidomida em cada um destes grupos de compromisso renal não apresentam uma magnitude que requeira ajustes posológicos.

#### Compromisso hepático

Os parâmetros farmacocinéticos alteraram-se de forma modesta em doentes com compromisso hepático (definido pelos critérios de Child-Pugh) em comparação com indivíduos saudáveis. A exposição média à pomalidomida aumentou em 51% com um intervalo de confiança de 90% [9% a 110%] em doentes com compromisso hepático ligeiro em comparação com indivíduos saudáveis. A exposição média à pomalidomida aumentou em 58% com um intervalo de confiança de 90% [13% a 119%] em doentes com compromisso hepático moderado em comparação com indivíduos saudáveis. A exposição média à pomalidomida aumentou em 72% com um intervalo de confiança de 90% [24% a 138%] em doentes com compromisso hepático grave em comparação com indivíduos saudáveis. Os aumentos médios na exposição à pomalidomida em cada um destes grupos de compromisso não são de uma magnitude que exijam ajustes posológicos ou de regime de tratamento (ver secção 4.2).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Estudos de toxicologia de dose repetida

Em ratos, a administração crónica da pomalidomida em doses de 50, 250 e 1.000 mg/kg/dia durante 6 meses foi bem tolerada. Não se observaram resultados adversos até 1.000 mg/kg/dia (razão de exposição de 175 vezes uma dose clínica de 4 mg).

Em macacos, a pomalidomida foi avaliada em estudos de dose repetida com uma duração até 9 meses. Nestes estudos, os macacos apresentaram uma maior sensibilidade aos efeitos da pomalidomida do que os ratos. As toxicidades principais observadas em macacos estavam associadas aos sistemas hematopoiético e linfocítico. No estudo de 9 meses em macacos com doses de 0,05; 0,1 e 1 mg/kg/dia, observaram-se morbidade e eutanásia precoce de 6 animais com a dose de 1 mg/kg/dia que foram atribuídas a efeitos imunossupressores (infecção estafilocócica, diminuição de linfócitos no sangue periférico, inflamação crónica do intestino grosso, depleção linfocítica a nível histológico e hipocelularidade da medula óssea) em exposição elevada à pomalidomida (razão de exposição 15 vezes uma dose clínica de 4 mg). Estes efeitos imunossupressores resultaram em eutanásia precoce de 4 macacos devido a um mau estado de saúde (fezes líquidas, inapetência, ingestão alimentar diminuída e perda de peso); a avaliação histopatológica destes animais revelou inflamação crónica do intestino grosso e atrofia das vilosidades do intestino delgado. A infecção estafilocócica foi observada em 4 macacos, dos quais 3 responderam a tratamento com antibióticos e 1 morreu sem tratamento. Além disso, observações consistentes com leucemia mielóide aguda levou à eutanásia de 1 macaco; as observações clínicas e a patologia clínica e /ou alterações da medula óssea observadas neste animal foram consistentes com imunossupressão. Também se observou proliferação mínima ou ligeira dos canais biliares com aumentos associados da ALP e da GGT na dose de 1 mg/kg/dia. A avaliação dos animais que recuperaram indicou que todas as observações relacionadas com o tratamento foram reversíveis decorridas 8 semanas após interrupção da administração, com exceção da proliferação dos canais biliares intra-hepáticos observada num animal no grupo de 1 mg/kg/dia. O nível de efeito adverso não observado (*No Observed Adverse Effect Level* – NOAEL) foi de 0,1 mg/kg/dia (razão de exposição 0,5 vezes uma dose clínica de 4 mg).

#### Genotoxicidade/Carcinogenicidade

A pomalidomida não foi mutagénica em ensaios de mutação em bactérias e mamíferos e não induziu alterações cromossómicas em linfócitos de sangue periférico humano ou na formação de micronúcleos em eritrócitos policromáticos da medula óssea de ratos aos quais se administraram doses até 2.000 mg/kg/dia. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade.

#### Fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial

Num estudo de fertilidade e do desenvolvimento embrionário inicial em ratos, a pomalidomida foi administrada a machos e fêmeas nas doses de 25, 250 e 1.000 mg/kg/dia. O exame uterino do Dia 13 da gestação revelou uma diminuição do número médio de embriões viáveis e um aumento de perdas pós-implantação em todos os níveis de dose. Portanto, o NOAEL para estes efeitos observados foi <25 mg/kg/dia (AUC<sub>24h</sub> foi de 39.960 ng•h/ml (nanogramas•hora/mililitros) neste nível de dose mais baixa testado e a razão de exposição foi 99 vezes uma dose clínica de 4 mg). Quando os machos tratados neste estudo foram acasalados com fêmeas não tratadas, todos os parâmetros uterinos foram comparáveis aos dos controlos. Com base nestes resultados, os efeitos observados foram atribuídos ao tratamento das fêmeas.

#### Desenvolvimento embriofetal

Verificou-se que a pomalidomida é teratogénica em ratos e coelhos quando administrada durante o período mais importante da organogénese. No estudo de toxicidade do desenvolvimento embriofetal no rato, observaram-se malformações de ausência de bexiga, ausência de tiroide, e fusão e alinhamento incorreto dos elementos vertebrais dorsais e lombares (arcos central e/ou neural) em todos os níveis de dose (25, 250 e 1.000 mg/kg/dia).

Não se observou toxicidade materna neste estudo. Portanto, o NOAEL materno foi de 1.000 mg/kg/dia e o NOAEL para a toxicidade do desenvolvimento foi <25 mg/kg/dia (AUC<sub>24h</sub> foi de 34.340 ng•h/ml no Dia 17 da gestação neste nível de dose mais baixa testado e a razão de exposição foi 85 vezes uma

dose clínica de 4 mg). Em coelhos, a pomalidomida em doses que variaram entre 10 a 250 mg/kg produziu malformações do desenvolvimento embriofetal. Observou-se, em todas as doses, aumento das anomalias cardíacas com aumento significativo na dose de 250 mg/kg/dia. Nas doses de 100 e 250 mg/kg/dia, observaram-se aumentos ligeiros das perdas pós-implantação e diminuições ligeiras dos pesos corporais fetais. Na dose de 250 mg/kg/dia, as malformações fetais incluíram anomalias dos membros (membros anteriores e posteriores em flexão e/ou rotação, dedos separados e ou ausentes) e malformações esqueléticas associadas (metacarpo não ossificado, falange e metacarpo mal alinhados, dedo ausente, falange não ossificada, e tibia curta não ossificada ou curva); dilatação moderada do ventrículo lateral do cérebro; posicionamento anormal da artéria subclávia direita; lobo médio dos pulmões ausente; rim com posicionamento baixo; morfologia do fígado alterada; pélvis incompleta ou não ossificada; uma média aumentada de costelas torácicas supranumerárias e uma média diminuída de tarsos ossificados. Observou-se diminuição ligeira do ganho de peso corporal materno, diminuição significativa dos triglicéridos e diminuição significativa dos pesos absoluto e relativo do baço nas doses de 100 e 250 mg/kg/dia. O NOAEL materno foi de 10 mg/kg/dia e o NOAEL do desenvolvimento foi <10 mg/kg/dia (AUC<sub>24h</sub> foi de 418 ng•h/ml no Dia 19 da gestação neste nível de dose mais baixa testado, que foi semelhante ao obtido com uma dose clínica de 4 mg).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula:

Manitol

Amido pré-gelatinizado

Fumarato sódico de estearilo

#### Invólucro da cápsula:

O invólucro da cápsula de 3 mg contém gelatina, dióxido de titânio (E171), indigotina (E132), óxido de ferro amarelo (E172) e tinta branca.

#### Tinta da impressão:

O invólucro da cápsula de 3 mg contém: tinta branca - goma-laca, dióxido de titânio (E171), simeticona, propilenoglicol (E1520) e hidróxido de amónia (E527).

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

As cápsulas são acondicionadas em blisters de cloreto de polivinilo (PVC)/ policlorotrifluoroetileno (PCTFE) com folha de alumínio de premir.

Dimensão da embalagem: 21 cápsulas.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

As cápsulas não devem ser abertas ou mastigadas. Se o pó de pomalidomida entrar em contacto com a pele, a pele deve ser lavada de imediato e muito bem com água e sabão. Se a pomalidomida entrar em contacto com as mucosas, estas devem ser abundantemente lavadas com água.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. O medicamento não utilizado deve ser devolvido ao farmacêutico no fim do tratamento.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/850/003

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 05 de agosto de 2013

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Imnovid 4 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 4 mg de pomalidomida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Imnovid 4 mg cápsulas: Cápsula de gelatina de tamanho 2, com tampa azul escura opaca e corpo azul opaco com “POML 4 mg” impresso em tinta branca.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Imnovid em combinação com a dexametasona é indicado no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recidiva e refratário que tenham recebido pelo menos dois tratamentos prévios, incluindo lenalidomida e bortezomib, e demonstraram progressão da doença na última terapêutica.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e monitorizado sob supervisão de médicos com experiência no tratamento de mieloma múltiplo.

#### Posologia

A dose inicial recomendada de Innovid é de 4 mg uma vez por dia tomados por via oral nos Dias 1 a 21 em ciclos repetidos de 28 dias. A dose recomendada de dexametasona é de 40 mg uma vez por dia, por via oral, nos Dias 1, 8, 15 e 22 em cada ciclo de tratamento de 28 dias.

A dose será mantida ou modificada em consequência dos resultados clínicos e laboratoriais.

O tratamento deve ser interrompido em caso de progressão da doença.

#### Modificação ou interrupção da dose de pomalidomida

As instruções relativas à interrupção ou diminuição da dose de pomalidomida relacionadas com reações adversas hematológicas são descritas na tabela seguinte:

- *Instruções para modificação da dose de pomalidomida*

<b>Toxicidade</b>	<b>Modificação da dose</b>
<b>Neutropenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAN* &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l ou neutropenia febril (febre ≥38,5°C e CAN &lt; 1 x 10<sup>9</sup>/l)</li> </ul>	Interromper o tratamento com pomalidomida, verificar semanalmente o hemograma.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAN regressa a ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Reiniciar o tratamento com a pomalidomida na dose de 3 mg por dia.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Em cada diminuição subsequente &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Interromper o tratamento com pomalidomida
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAN volta a ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Reiniciar o tratamento com pomalidomida numa dose 1 mg inferior à dose anterior.
<b>Trombocitopenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contagem de plaquetas &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Interromper o tratamento com pomalidomida, verificar semanalmente o hemograma.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contagem de plaquetas regressa a ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Reiniciar o tratamento com pomalidomida na dose de 3 mg por dia.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Em cada diminuição subsequente &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Interromper o tratamento com pomalidomida
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contagem de plaquetas regressa a ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Reiniciar o tratamento com pomalidomida numa dose 1 mg inferior à dose anterior

\*CAN – contagem absoluta de neutrófilos

Para iniciar um novo ciclo de pomalidomida, a contagem de neutrófilos deve ser ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l, e a contagem de plaquetas deve ser ≥50 x 10<sup>9</sup>/l.

Em caso de neutropenia, o médico deve ponderar a utilização de fatores de crescimento.

No caso de outras reações adversas de Grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a pomalidomida, parar o tratamento e reiniciar o tratamento numa dose 1 mg inferior à dose anterior quando a reação adversa estiver resolvida para um grau ≤ 2 de acordo com o critério do médico.

Se as reações adversas ocorrerem após diminuições da dose para 1 mg, o medicamento deve ser descontinuado.

A interrupção ou a descontinuação da pomalidomida deve ser considerada em casos de erupção cutânea de grau 2-3. A pomalidomida tem de ser descontinuada nos casos de angioedema, e de erupção cutânea, exantema esfoliativo ou bulhoso de grau 4 e não deve ser retomada após a descontinuação devida a estas reações.

Se forem coadministrados inibidores potentes da CYP1A2 (p. ex., ciprofloxacina, enoxacina e fluvoxamina) com a pomalidomida, reduzir a dose de pomalidomida em 50%.

• *Instruções para modificação da dose de dexametasona*

<b>Toxicidade</b>	<b>Modificação da dose</b>
Dispepsia = Grau 1-2  Dispepsia ≥ Grau 3	Manter a dose e tratar com anti-histamínicos (H <sub>2</sub> ) ou equivalente. Diminuir a dose em um nível caso os sintomas persistam.  Suspender a dose até ao controlo dos sintomas. Quando for retomada a dose adicionar um anti-histamínico H <sub>2</sub> ou equivalente e diminuir a dose em um nível.
Edema ≥ Grau 3	Utilizar diuréticos na medida do necessário e diminuir a dose em um nível.
Confusão ou alterações do humor ≥ Grau 2	Suspender a dose até à resolução dos sintomas. Quando for retomada a dose diminuir em um nível.
Fraqueza muscular ≥ Grau 2	Suspender a dose até a fraqueza muscular ser ≤ Grau 1. Recomeçar com a dose diminuída em um nível.
Hiperglicemia ≥ Grau 3	Diminuir a dose em um nível. Tratar com insulina ou hipoglicemiantes orais como necessário.
Pancreatite aguda	Descontinuar o doente do regime de tratamento com dexametasona.
Outros acontecimentos adversos ≥ Grau 3 relacionados com a dexametasona	Interromper o tratamento com dexametasona até à resolução dos sintomas para ≤ Grau 2. Recomeçar com a dose diminuída em um nível.

Níveis de redução da dose de dexametasona:

Níveis de redução da dose (≤ 75 anos de idade): Dose inicial 40 mg; nível de dose 1- 20 mg; nível de dose 2: 10 mg nos dias 1, 8, 15 e 22 em cada ciclo de tratamento de 28 dias.

Níveis de redução da dose (> 75 anos de idade): Dose inicial 20 mg; nível de dose 1- 12 mg; nível de dose 2 - 8 mg nos dias 1, 8, 15 e 22 em cada ciclo de tratamento de 28 dias.

Caso a recuperação das toxicidades se prolongue para além de 14 dias, a dose de dexametasona será diminuída em um nível de dose.

### Populações Especiais

#### População Pediátrica

Não existe utilização relevante de Imnovid em crianças entre os 0 e 17 anos de idade para indicação de mieloma múltiplo.

#### Idosos

Não são necessários ajustes posológicos para a pomalidomida. Em doentes com > 75 anos de idade, a dose inicial de dexametasona é de 20 mg uma vez por dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 em cada ciclo de tratamento de 28 dias.

#### Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos para a pomalidomida em doentes com compromisso renal. Nos dias de hemodiálise, os doentes devem tomar a sua dose de pomalidomida a seguir à hemodiálise.

#### Compromisso hepático

Doentes com uma bilirrubina sérica total > 2,0 mg/dl foram excluídos dos estudos clínicos. O compromisso hepático tem um efeito modesto na farmacocinética da pomalidomida (ver secção 5.2). Não é necessário um ajuste da dose inicial de pomalidomida em doentes com compromisso hepático conforme definido pelos critérios de Child-Pugh. Contudo, os doentes com compromisso hepático devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente à ocorrência de reações adversas e deve proceder-se à redução ou interrupção da dose de pomalidomida, conforme necessário.

### Modo de administração

Via oral.

Imnovid deve ser tomado à mesma hora todos os dias. As cápsulas não devem ser abertas, partidas nem mastigadas (ver secção 6.6). Este medicamento deve ser engolido inteiro, de preferência com água, com ou sem alimentos. Se o doente se esquecer de tomar uma dose de Innovid num dia, então o doente deve tomar a dose normal prescrita, como previsto no dia seguinte. O doente não deve ajustar a dose para compensar uma dose esquecida nos dias anteriores.

Recomenda-se que se prima apenas uma extremidade da cápsula para a retirar do blister reduzindo, por conseguinte, o risco de deformação ou de quebra da cápsula.

### **4.3 Contraindicações**

- Gravidez.
- Mulheres com potencial para engravidar, a não ser que sejam cumpridas todas as condições do Programa de Prevenção da Gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Doentes do sexo masculino que não possam seguir ou cumprir as medidas contraceptivas requeridas (ver secção 4.4).
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Teratogenicidade

A pomalidomida não pode ser tomada durante a gravidez uma vez que é esperado um efeito teratogénico. A pomalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida. A talidomida é uma substância teratogénica conhecida no ser humano que causa malformações congénitas graves com perigo de vida. Verificou-se que a pomalidomida é teratogénica em ratos e coelhos quando administrada durante o período mais importante da organogénese (ver secção 5.3).

Todas as doentes devem cumprir as condições do Programa de Prevenção da Gravidez a menos que exista uma prova segura de que a doente não tem potencial para engravidar.

#### Critérios para mulheres que não têm potencial para engravidar

A doente ou a parceira de um doente é considerada sem potencial para engravidar caso cumpra pelo menos um dos seguintes critérios:

- idade  $\geq 50$  anos e naturalmente amenorreica durante  $\geq 1$  ano\*
- insuficiência ovárica prematura confirmada por um especialista em ginecologia
- salpingo-ooforectomia bilateral ou histerectomia prévias
- genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

\*A amenorreia posterior à terapêutica antineoplásica ou durante a amamentação não exclui o potencial para engravidar.

#### Orientação

A pomalidomida está contraindicada em mulheres com potencial para engravidar, a menos que sejam cumpridos todos os seguintes pontos:

- a mulher compreende o risco teratogénico previsto para o feto;
- compreende a necessidade de uma contraceção eficaz, sem interrupção, 4 semanas antes de iniciar o tratamento, ao longo de toda a duração do tratamento e 4 semanas após o fim do tratamento;
- mesmo que uma mulher com potencial para engravidar tenha amenorreia, tem de seguir todos os conselhos sobre contraceção eficaz;
- deve ser capaz de cumprir as medidas contraceptivas eficazes;
- está informada e compreende as possíveis consequências da gravidez e a necessidade de consultar rapidamente um médico se existir o risco de gravidez;

- compreende a necessidade de iniciar o tratamento assim que a pomalidomida for dispensada, após obtenção de teste de gravidez negativo;
- compreende a necessidade e aceita submeter-se a um teste de gravidez de 4 em 4 semanas, exceto no caso de laqueação das trompas confirmada;
- reconhece que compreende os perigos e as precauções necessárias associadas à utilização da pomalidomida.

O médico prescritor tem de certificar-se de que, em mulheres com potencial para engravidar:

- a doente cumpre as condições do Programa de Prevenção da Gravidez, incluindo confirmação de que possui um nível adequado de compreensão;
- a doente reconheceu as condições anteriormente mencionadas.

Para os doentes do sexo masculino a tomarem pomalidomida, os dados farmacocinéticos demonstraram que a pomalidomida está presente no sémen humano. Como precaução, todos os doentes do sexo masculino a tomarem pomalidomida têm de cumprir as seguintes condições:

- o doente compreende o risco teratogénico previsto se tiverem atividade sexual com uma mulher grávida ou uma mulher com potencial para engravidar;
- o doente compreende a necessidade de utilizar um preservativo se tiver atividade sexual com uma mulher grávida ou uma mulher com potencial para engravidar que não utiliza métodos contraceptivos eficazes, durante o tratamento e durante 7 dias após interrupção da dose e/ou cessação do tratamento. Os homens vasectomizados devem utilizar um preservativo se tiverem atividade sexual com uma mulher grávida ou uma mulher com potencial para engravidar pois o fluido seminal pode ainda conter pomalidomida mesmo na ausência de espermatozóides.
- o doente compreende que se a parceira engravidar enquanto ele estiver a tomar pomalidomida ou 7 dias após ele parar de tomar pomalidomida deve informar imediatamente o médico que o trata, e que se recomenda que a parceira seja encaminhada para um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e aconselhamento.

### Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método de contraceção eficaz durante 4 semanas antes de iniciarem a terapêutica, durante a terapêutica e durante 4 semanas após a terapêutica com pomalidomida e mesmo em caso de interrupção da dose, a menos que a doente se comprometa a manter uma abstinência absoluta e contínua confirmada mensalmente. Se não for estabelecida uma contraceção eficaz, a doente tem de ser encaminhada para um profissional de saúde qualificado para aconselhamento em contraceção, para que possa ser iniciada uma contraceção.

Podem considerar-se como exemplos de métodos de contraceção adequados, os seguintes:

- Implante
- Dispositivo intrauterino com levonorgestrel
- Depósito de acetato de medroxiprogesterona
- Laqueação das trompas
- Relações sexuais apenas com um parceiro vasectomizado; a vasectomia tem de ser confirmada por duas análises negativas ao sémen
- Pílulas de inibição da ovulação só com progesterona (i.e. desogestrel)

Devido ao aumento do risco de tromboembolia venosa em doentes com mieloma múltiplo que estejam a tomar pomalidomida e dexametasona, os contraceptivos orais combinados não são recomendados (ver também secção 4.5). Se uma doente estiver a utilizar contraceção oral combinada, deve mudar para um dos métodos eficazes listados acima. O risco de tromboembolia venosa continua durante 4 a 6 semanas após a interrupção da contraceção oral combinada. A eficácia dos contraceptivos esteróides pode ser reduzida durante o tratamento concomitante com dexametasona (ver secção 4.5).

Os implantes e os dispositivos intrauterinos com levonorgestrel estão associados a um aumento do risco de infeção na altura da inserção e hemorragia vaginal irregular. Devem considerar-se antibióticos profiláticos, particularmente em doentes com neutropenia.

A inserção de dispositivos intrauterinos com cobre não é recomendada devido aos potenciais riscos de infecção na altura da inserção e perda de sangue menstrual que pode comprometer as doentes com neutropenia ou trombocitopenia grave.

#### Teste de gravidez

De acordo com a prática local, têm de ser efetuados testes de gravidez supervisionados por um médico com uma sensibilidade mínima de 25 mUI/ml em mulheres com potencial para engravidar, conforme descrito em seguida. Esta exigência inclui mulheres com potencial para engravidar que mantenham uma abstinência absoluta e contínua. O teste de gravidez, a prescrição e a dispensa devem ocorrer, de preferência, no mesmo dia. A dispensa da pomalidomida a mulheres com potencial para engravidar deve ocorrer num prazo de 7 dias após a prescrição.

#### Antes de iniciar o tratamento

Durante a consulta em que a pomalidomida é prescrita tem de ser efetuado um teste de gravidez supervisionado por um médico, ou nos 3 dias antes da visita ao médico prescritor, se a doente estiver a utilizar uma contraceção eficaz há, pelo menos, 4 semanas. O teste tem de assegurar que a doente não está grávida quando iniciar o tratamento com pomalidomida.

#### Seguimento e fim do tratamento

O teste de gravidez supervisionado por um médico tem de ser repetido de 4 em 4 semanas, incluindo 4 semanas após o fim do tratamento, exceto no caso de laqueação das trompas confirmada. Estes testes de gravidez devem ser efetuados no dia da visita da prescrição ou nos 3 dias anteriores à visita ao médico prescritor.

#### Homens

A pomalidomida está presente no sémen humano durante o tratamento. Como precaução, e tendo em consideração populações especiais com períodos de eliminação potencialmente prolongados como, por exemplo, no compromisso renal, todos os doentes do sexo masculino a tomarem pomalidomida, incluindo os que fizeram uma vasectomia, têm de utilizar preservativos durante o tratamento, durante a interrupção da dose e durante 7 dias após a cessação do tratamento se a sua parceira estiver grávida ou tiver potencial para engravidar e não utilizar contraceção.

Os doentes não podem doar sémen ou espermatozóides durante o tratamento (incluindo durante interrupções da dose), e durante 7 dias após descontinuação da pomalidomida.

#### Precauções adicionais

Os doentes devem ser instruídos a não disponibilizar este medicamento a outra pessoa e a devolver todas as cápsulas não utilizadas ao seu farmacêutico no final do tratamento.

Os doentes não podem doar sangue, sémen ou espermatozóides durante o tratamento (incluindo durante interrupções da dose) e durante 7 dias após descontinuação da pomalidomida.

#### Materiais educativos e restrições de prescrição e dispensa

A fim de ajudar os doentes a evitar a exposição fetal à pomalidomida, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado fornecerá material educativo aos profissionais de saúde para reforçar as advertências sobre a teratogenicidade prevista da pomalidomida, para fornecer aconselhamento relativamente à contraceção antes do início da terapêutica e para fornecer orientação sobre a necessidade de efetuar testes de gravidez. O médico deve informar o doente sobre o risco teratogénico previsto e sobre medidas rigorosas de prevenção da gravidez conforme especificado no Programa de Prevenção da Gravidez e fornecer aos doentes a brochura educativa do doente apropriada, cartão do doente e/ou ferramenta equivalente de acordo com o sistema de cartão do doente implementado a nível nacional. Foi implementado um sistema nacional de distribuição controlada em colaboração com cada Autoridade Nacional Competente. O sistema de distribuição controlada inclui o uso de um cartão do doente e/ou ferramenta equivalente para o controlo da prescrição e/ou da dispensa e a recolha de dados detalhados relacionados com a indicação a fim de monitorizar rigorosamente a utilização em indicações não aprovadas (off-label) no território nacional. Idealmente, o teste de gravidez, a emissão de uma prescrição e a dispensa devem ocorrer no mesmo dia. A dispensa de pomalidomida a mulheres com potencial para engravidar deve ocorrer nos 7 dias após a prescrição e depois de um resultado negativo do teste de gravidez supervisionado por um médico. A prescrição para mulheres com

potencial para engravidar pode ter uma duração máxima de 4 semanas e a prescrição para todos os outros doentes pode ter uma duração máxima de 12 semanas.

#### Acontecimentos hematológicos

A neutropenia foi a reação adversa hematológica de Grau 3 ou 4 notificada com mais frequência em doentes com mieloma múltiplo em recidiva/refratário, seguida por anemia e trombocitopenia. Os doentes devem ser monitorizados para deteção de reações adversas hematológicas, especialmente neutropenia. Os doentes devem ser aconselhados a comunicar imediatamente episódios febris. Os médicos devem estar atentos aos sinais e sintomas de hemorragia dos doentes, incluindo epistaxe, especialmente em caso de medicação concomitante suscetível de poder induzir hemorragias (ver secção 4.8). No início do tratamento, deve realizar-se semanalmente a monitorização dos hemogramas, durante as primeiras 8 semanas e, em seguida, mensalmente. Pode ser necessária uma modificação da dose (ver secção 4.2). Os doentes podem necessitar de suporte com produtos derivados do sangue e/ou de fatores de crescimento.

#### Acontecimentos tromboembólicos

Doentes medicados com pomalidomida em combinação com a dexametasona desenvolveram acontecimentos tromboembólicos venosos (predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar) e acontecimentos trombóticos arteriais (enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral). Os doentes com fatores de risco conhecidos para tromboembolia – incluindo trombose anterior – devem ser cuidadosamente monitorizados. Devem ser tomadas medidas para tentar minimizar todos os fatores de risco modificáveis (por exemplo, tabagismo, hipertensão e hiperlipidemia). Os doentes e os médicos são aconselhados a estarem atentos aos sinais e sintomas de tromboembolia. Os doentes devem ser instruídos a procurarem cuidados médicos se desenvolverem sintomas tais como falta de ar, dor no peito, inchaço dos braços ou das pernas. Recomenda-se (a menos que contraindicada) terapêutica anticoagulante (como por ex., ácido acetilsalicílico, varfarina, heparina ou clopidogrel), especialmente em doentes com fatores adicionais de risco trombóticos. A decisão de adotar medidas profiláticas deve ser tomada cuidadosamente após uma avaliação cuidadosa dos fatores de risco subjacentes de cada doente. Em ensaios clínicos, os doentes receberam doses profiláticas de ácido acetilsalicílico ou terapêutica antitrombótica alternativa. A utilização de agentes eritropoiéticos comporta o risco de acontecimentos trombóticos incluindo tromboembolia. Desta forma, os agentes eritropoiéticos, bem como outros agentes que possam aumentar o risco de acontecimentos trombóticos, devem ser utilizados com precaução.

#### Neuropatia periférica

Os doentes com neuropatia periférica de Grau  $\geq 2$  foram excluídos dos ensaios clínicos com a pomalidomida. Devem ser tomadas as devidas precauções quando se considerar o tratamento destes doentes com pomalidomida.

#### Disfunção cardíaca significativa

Doentes com disfunção cardíaca significativa (insuficiência cardíaca congestiva [Classe III ou IV da *NY Heart Association*]; enfarte do miocárdio no prazo de 12 meses do início do tratamento; angina de peito instável ou pobremente controlada) foram excluídos dos ensaios clínicos com a pomalidomida. Foram notificados casos de insuficiência cardíaca, incluindo insuficiência cardíaca congestiva e edema pulmonar (ver secção 4.8), principalmente em doentes com doença cardíaca pré-existente ou com fatores de risco cardíaco. Devem ser tomadas as devidas precauções quando se considerar o tratamento destes doentes com pomalidomida, incluindo a monitorização periódica de sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca.

#### Síndrome de lise tumoral

Pode ocorrer síndrome de lise tumoral. Os doentes em maior risco de síndrome de lise tumoral são aqueles que apresentam uma carga tumoral elevada antes do tratamento. Estes doentes devem ser monitorizados atentamente e devem ser tomadas as precauções adequadas.

#### Segundas neoplasias malignas primárias

Foram comunicadas segundas neoplasias malignas primárias, tais como cancro da pele de tipo não melanoma, em doentes a receber pomalidomida (ver secção 4.8). Os médicos devem avaliar

cuidadosamente os doentes antes e durante o tratamento utilizando o rastreio oncológico padrão para a ocorrência de segundas neoplasias malignas primárias e instituir o tratamento conforme indicado.

#### Reação alérgica

Foram notificados casos de angioedema e reações dermatológicas graves (ver secção 4.8). Doentes com antecedentes de reações alérgicas graves associadas à talidomida ou à lenalidomida foram excluídos dos ensaios clínicos. Estes doentes podem estar em risco de reações de hipersensibilidade e não devem ser medicados com pomalidomida. Deve considerar-se a interrupção ou descontinuação da pomalidomida na erupção cutânea de grau 2-3. A pomalidomida deve ser descontinuada permanentemente em caso de angioedema, erupção cutânea de grau 4, dermatite esfoliativa ou bulhosa.

#### Tonturas e confusão

Foram comunicados casos de tonturas e confusão com a pomalidomida. Os doentes devem evitar situações em que as tonturas e a confusão podem ser problemáticas e não devem tomar outros medicamentos que possam causar tonturas ou confusão sem primeiro procurarem aconselhamento médico.

#### Doença pulmonar intersticial (DPI)

Foi observada DPI e acontecimentos relacionados incluindo casos de pneumonite, com a pomalidomida. Deve efetuar-se uma avaliação cuidadosa dos doentes com início agudo ou agravamento inexplicável dos sintomas pulmonares de modo a excluir a DPI. A pomalidomida deve ser interrompida mediante a investigação destes sintomas e se houver confirmação de DPI, deve iniciar-se um tratamento apropriado. A pomalidomida só deverá ser reiniciada após uma avaliação rigorosa dos benefícios e dos riscos.

#### Afeções hepáticas

Foram observados níveis acentuadamente elevados da alanina aminotransferase e da bilirrubina em doentes tratados com pomalidomida (ver secção 4.8). Também tem havido casos de hepatite que resultaram na descontinuação da pomalidomida. Recomenda-se a monitorização regular da função hepática durante os primeiros 6 meses de tratamento com pomalidomida e conforme clinicamente indicado daí em diante.

#### Infeções

A reativação da hepatite B foi notificada raramente em doentes a receberem pomalidomida em associação com dexametasona que foram anteriormente infetados com o vírus da hepatite B (VHB). Alguns destes casos progrediram para insuficiência hepática aguda, resultando em descontinuação da pomalidomida. Deve estabelecer-se o estado do vírus da hepatite B antes de se iniciar o tratamento com pomalidomida. Recomenda-se que os doentes com testes positivos para a infeção por VHB consultem um médico especializado no tratamento da hepatite B. Deve ter-se precaução quando se utiliza a pomalidomida em associação com dexametasona em doentes anteriormente infetados com o VHB, incluindo doentes que são positivos para o anti-HBc mas negativos para o HBsAg. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para despistar sinais e sintomas de infeção ativa pelo VHB durante a terapêutica.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Efeito de Imnovid sobre outros medicamentos

Não se prevê que a pomalidomida cause interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente relevantes devido à inibição ou indução da isoenzima P450 ou inibição de transportadores quando coadministrada com substratos destas enzimas ou transportadores. Não foi avaliado clinicamente o potencial deste tipo de interações medicamentosas, incluindo o impacto potencial da pomalidomida na farmacocinética de contraceptivos orais combinados (ver secção 4.4 Teratogenicidade).

#### Efeito de outros medicamentos sobre Imnovid

A pomalidomida é parcialmente metabolizada pelas CYP1A2 e CYP3A4/5. Também é um substrato da glicoproteína-P. A coadministração de pomalidomida com o cetoconazol, inibidor potente das

CYP3A4/5 e da P-gp, ou com a carbamazepina, indutor potente das CYP3A4/5, não teve um efeito clinicamente relevante na exposição da pomalidomida. A coadministração da fluvoxamina, inibidor potente da CYP1A2, com a pomalidomida na presença do cetoconazol, aumentou a exposição média à pomalidomida em 107% com um intervalo de confiança de 90% [91% a 124%] em comparação com pomalidomida mais cetoconazol. Num segundo estudo para avaliar a contribuição de um inibidor da CYP1A2 isoladamente para as alterações no metabolismo, a coadministração de fluvoxamina isoladamente com pomalidomida aumentou a exposição média à pomalidomida em 125% com um intervalo de confiança de 90% [98% a 157%] em comparação com a pomalidomida isoladamente. Se forem coadministrados inibidores potentes da CYP1A2 (por ex., ciprofloxacina, enoxacina e fluvoxamina) com a pomalidomida, reduzir a dose de pomalidomida em 50%.

#### Dexametasona

A coadministração de doses múltiplas de até 4 mg de pomalidomida com 20 mg a 40 mg de dexametasona (um indutor fraco a moderado de várias enzimas do CYP incluindo a CYP3A) a doentes com mieloma múltiplo não teve qualquer efeito sobre a farmacocinética da pomalidomida em comparação com a administração isolada de pomalidomida.

O efeito da dexametasona sobre a varfarina é desconhecido. Aconselha-se a monitorização atenta da concentração da varfarina durante o tratamento.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método de contraceção eficaz. Se ocorrer uma gravidez numa mulher tratada com pomalidomida, o tratamento tem de ser interrompido e a doente tem de ser encaminhada para um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e aconselhamento. Se ocorrer uma gravidez na parceira de um doente que esteja a tomar pomalidomida, recomenda-se que esta seja encaminhada para um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e aconselhamento. A pomalidomida está presente no sêmen humano. Como precaução, todos os doentes do sexo masculino a tomarem pomalidomida devem utilizar preservativos durante o tratamento, durante a interrupção da dose e durante 7 dias após a cessação do tratamento se a sua parceira estiver grávida ou tiver potencial para engravidar e não utilizar contraceção (ver secções 4.3 e 4.4).

#### Gravidez

É de prever um efeito teratogénico da pomalidomida no ser humano. A pomalidomida é contraindicada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar, a menos que sejam satisfeitas todas as condições do Programa de Prevenção da Gravidez, ver secção 4.3 e secção 4.4.

#### Amamentação

Desconhece-se se a pomalidomida é excretada no leite materno. A pomalidomida foi detetada no leite de ratos fêmea lactantes após administração à mãe. Devido ao potencial de reações adversas em lactentes causadas pela pomalidomida, tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação do medicamento tendo em conta a importância do medicamento para a mãe.

#### Fertilidade

Verificou-se que a pomalidomida tem um impacto negativo na fertilidade e é teratogénica em animais. A pomalidomida atravessou a placenta e foi detetada no sangue fetal após administração a coelhas gestantes. Ver secção 5.3.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Imnovid sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Foram notificados casos de fadiga, nível de consciência diminuído, confusão e tonturas com a utilização de pomalidomida. Caso sejam afetados, os doentes devem ser instruídos no sentido

de não conduzir, utilizar máquinas ou realizar atividades perigosas enquanto estiverem a ser tratados com pomalidomida.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência em estudos clínicos foram as doenças do sangue e do sistema linfático incluindo anemia (45,7%), neutropenia (45,3%) e trombocitopenia (27%); perturbações gerais e alterações no local de administração incluindo fadiga (28,3%), pirexia (21%) e edema periférico (13%), e infecções e infestações incluindo pneumonia (10,7%). Foram notificadas reações adversas de neuropatia periférica em 12,3% dos doentes e reações adversas embólicas ou trombóticas venosas em 3,3% dos doentes. As reações adversas de grau 3 ou 4 notificadas com mais frequência foram doenças do sangue e do sistema linfático incluindo neutropenia (41,7%), anemia (27%) e trombocitopenia (20,7%); infecções e infestações incluindo pneumonia (9%) e perturbações gerais e alterações no local de administração incluindo fadiga (4,7%), pirexia (3%) e edema periférico (1,3%). A reação adversa grave notificada com mais frequência foi a pneumonia (9,3%). Outras reações adversas graves notificadas incluíram neutropenia febril (4,0%), neutropenia (2,0%), trombocitopenia (1,7%) e reações adversas embólicas ou trombóticas venosas (1,7%).

As reações adversas tiveram a tendência de ocorrer mais frequentemente nos primeiros 2 ciclos de tratamento com pomalidomida.

##### Lista tabulada das reações adversas

No estudo aleatorizado CC-4047-MM-003, 302 doentes com mieloma múltiplo em recidiva e refratário foram expostos a 4 mg de pomalidomida administrada uma vez por dia durante 21 dias em cada ciclo de 28 dias em combinação com uma dose baixa de dexametasona semanalmente.

As reações adversas observadas em doentes tratados com pomalidomida mais dexametasona estão indicadas a seguir por classes de sistemas de órgãos e frequência para todas as reações adversas e para as reações adversas de Grau 3 ou 4.

As frequências das reações adversas são as que foram notificadas no braço da pomalidomida mais dexametasona do estudo CC-4047-MM-003 (n = 302) e de dados de pós-comercialização. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas de acordo com a orientação atual como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) e pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Todas as Reações Adversas /Frequência</b>	<b>Reações Adversas de Grau 3-4/ Frequência</b>
<b>Infeções e infestações</b>	<p><b>Muito frequentes</b> Pneumonia (infeções bacterianas, virais e fúngicas, incluindo infeções oportunistas)</p> <p><b>Frequentes</b> Sépsis neutropénica Broncopneumonia Bronquite Infeção das vias respiratórias Infeção das vias respiratórias superiores Nasofaringite Herpes zoster</p> <p><b>Desconhecido</b> Reativação da hepatite B</p>	<p><b>Frequentes</b> Sépsis neutropénica Pneumonia (infeções bacterianas, virais e fúngicas, incluindo infeções oportunistas) Broncopneumonia Infeção das vias respiratórias Infeção das vias respiratórias superiores</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Bronquite Herpes zoster</p> <p><b>Desconhecido</b> Reativação da hepatite B</p>
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)</b>	<p><b>Pouco frequentes</b> Carcinoma basocelular da pele Carcinoma das células escamosas da pele</p>	<p><b>Pouco frequentes</b> Carcinoma basocelular da pele Carcinoma das células escamosas da pele</p>
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	<p><b>Muito frequentes</b> Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia</p> <p><b>Frequentes</b> Neutropenia febril Pancitopenia*</p>	<p><b>Muito frequentes</b> Neutropenia Trombocitopenia Anemia</p> <p><b>Frequentes</b> Neutropenia febril Leucopenia Pancitopenia*</p>
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	<p><b>Muito frequentes</b> Diminuição do apetite</p> <p><b>Frequentes</b> Hipercalemia Hiponatremia Hiperuricemia*</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Síndrome de lise tumoral*</p>	<p><b>Frequentes</b> Hipercalemia Hiponatremia Hiperuricemia*</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Diminuição do apetite Síndrome de lise tumoral*</p>
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	<p><b>Frequentes</b> Estado confusional</p>	<p><b>Frequentes</b> Estado confusional</p>
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	<p><b>Frequentes</b> Diminuição do nível de consciência Neuropatia sensorial periférica Tonturas Tremores Hemorragia intracraniana*</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Acidente vascular cerebral*</p>	<p><b>Frequentes</b> Diminuição do nível de consciência</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Neuropatia sensorial periférica Tonturas Tremores Acidente vascular cerebral* Hemorragia intracraniana*</p>

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Todas as Reações Adversas /Frequência</b>	<b>Reações Adversas de Grau 3-4/ Frequência</b>
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Vertigens	<b><u>Frequentes</u></b> Vertigens
<b>Vasculopatias</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Trombose venosa profunda	<b><u>Pouco frequentes</u></b> Trombose venosa profunda
<b>Cardiopatias</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Insuficiência cardíaca* Fibrilhação auricular* Enfarte do miocárdio*	<b><u>Frequentes</u></b> Insuficiência cardíaca* Fibrilhação auricular*  <b><u>Pouco frequentes</u></b> Enfarte do miocárdio*
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Angioedema* Urticária*	<b><u>Pouco frequentes</u></b> Angioedema* Urticária*
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Dispneia Tosse  <b><u>Frequentes</u></b> Embolia pulmonar Epistaxe* Doença pulmonar intersticial*	<b><u>Frequentes</u></b> Dispneia  <b><u>Pouco frequentes</u></b> Embolia pulmonar Tosse Epistaxe* Doença pulmonar intersticial*
<b>Doenças gastrointestinais</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Diarreia Náuseas Obstipação  <b><u>Frequentes</u></b> Vômitos Hemorragia gastrointestinal	<b><u>Frequentes</u></b> Diarreia Vômitos Obstipação  <b><u>Pouco frequentes</u></b> Náuseas Hemorragia gastrointestinal
<b>Afeções hepatobiliares</b>	<b><u>Pouco frequentes</u></b> Hiperbilirrubinemia Hepatite*	<b><u>Pouco frequentes</u></b> Hiperbilirrubinemia
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Erupção cutânea Prurido	<b><u>Frequentes</u></b> Erupção cutânea
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Dor óssea Espasmos musculares	<b><u>Frequentes</u></b> Dor óssea  <b><u>Pouco frequentes</u></b> Espasmos musculares
<b>Doenças renais e urinárias</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Insuficiência renal Retenção urinária	<b><u>Frequentes</u></b> Insuficiência renal  <b><u>Pouco frequentes</u></b> Retenção urinária
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	<b><u>Frequentes</u></b> Dor pélvica	<b><u>Frequentes</u></b> Dor pélvica
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	<b><u>Muito frequentes</u></b> Fadiga Pirexia Edema periférico	<b><u>Frequentes</u></b> Fadiga Pirexia Edema periférico

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Todas as Reações Adversas /Frequência</b>	<b>Reações Adversas de Grau 3-4/ Frequência</b>
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	<p><b>Frequentes</b></p> <p>Diminuição da contagem de neutrófilos</p> <p>Diminuição da contagem de leucócitos</p> <p>Diminuição da contagem de plaquetas</p> <p>Aumento da alanina aminotransferase</p> <p>Aumento do ácido úrico no sangue*</p>	<p><b>Frequentes</b></p> <p>Diminuição da contagem de neutrófilos</p> <p>Diminuição da contagem de leucócitos</p> <p>Diminuição da contagem de plaquetas</p> <p>Aumento da alanina aminotransferase</p> <p><b>Pouco frequentes</b></p> <p>Aumento do ácido úrico no sangue*</p>

\* Identificado a partir de dados de pós-comercialização, com frequências baseadas em dados de ensaios clínicos.

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### Teratogenicidade

A pomalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida. A talidomida é uma substância ativa teratogénica humana conhecida que causa malformações congénitas graves com perigo de vida. Verificou-se que a pomalidomida é teratogénica em ratos e coelhos quando administrada durante o período mais importante da organogénese (ver secção 4.6 e 5.3). Se a pomalidomida for tomada durante a gravidez é de esperar um efeito teratogénico no ser humano (ver secção 4.4).

#### Neutropenia e trombocitopenia

Ocorreu neutropenia em 45,3% dos doentes que receberam pomalidomida mais dexametasona em dose baixa (Pom + LD-Dex), e em 19,5% dos doentes que receberam dexametasona em dose alta (HD-Dex). A neutropenia foi de Grau 3 ou 4 em 41,7% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex em comparação com 14,8% que receberam HD-Dex. Nos doentes tratados com Pom + LD-Dex, os casos de neutropenia grave foram pouco frequentes (2,0% dos doentes), não levaram a descontinuação do tratamento e foram associados a interrupção do tratamento em 21,0% dos doentes e a diminuição da dose em 7,7% dos doentes.

Nos doentes que receberam Pom + LD-Dex, 6,7% tiveram neutropenia febril (NF) em comparação com nenhum dos que recebeu HD-Dex. Foram todos notificados como sendo de Grau 3 ou 4. A NF foi notificada como sendo grave em 4,0% dos doentes. A NF foi associada a interrupção do tratamento em 3,7% dos doentes, a diminuição da dose em 1,3% dos doentes e a nenhuma descontinuação do tratamento.

Ocorreu trombocitopenia em 27,0% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em 26,8% dos doentes que receberam HD-Dex. A trombocitopenia foi de Grau 3 ou 4 em 20,7% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em 24,2% que receberam HD-Dex. Nos doentes tratados com Pom + LD-Dex, os casos de trombocitopenia foram graves em 1,7% dos doentes, levaram a diminuição da dose em 6,3% dos doentes, a interrupção do tratamento em 8% dos doentes e a descontinuação do tratamento em 0,7%. (ver secções 4.2 e 4.4)

#### Infeção

A infeção foi a toxicidade não hematológica mais frequente, ocorrendo em 55,0% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em 48,3% dos doentes que receberam HD-Dex. Aproximadamente metade destas infeções foram de Grau 3 ou 4; 24,0% em doentes tratados com Pom + LD-Dex e 22,8% nos que receberam HD-Dex.

Nos doentes tratados com Pom + LD-Dex, a pneumonia e as infeções das vias respiratórias superiores foram as infeções mais frequentemente notificadas (respetivamente em 10,7% e 9,3% dos doentes), em que 24,3% das infeções notificadas foram infeções graves e fatais (Grau 5) e ocorreram em 2,7% dos doentes tratados. Nos doentes tratados com Pom + LD-Dex, as infeções levaram a descontinuação

da dose em 2,0% dos doentes, a interrupção do tratamento em 14,3% dos doentes e a diminuição da dose em 1,3%.

#### Acontecimentos tromboembólicos

Acontecimentos embólicos ou trombóticos venosos (ATE) ocorreram em 3,3% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em 2,0% dos doentes que receberam HD-Dex. As reações de Grau 3 ou 4 ocorreram em 1,3% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em nenhum doente que recebeu HD-Dex. Nos doentes tratados com Pom + LD-Dex, os ATE foram notificados como graves em 1,7% dos doentes, não foram notificadas reações fatais nos estudos clínicos e os ATE não foram associados à descontinuação da dose.

A profilaxia com ácido acetilsalicílico (e com outros anticoagulantes em doentes de alto risco), foi obrigatória em todos os doentes dos estudos clínicos. Recomenda-se terapêutica anticoagulante (a menos que contraindicada) (ver secção 4.4).

#### Neuropatia periférica

Os doentes com neuropatia periférica persistente de Grau  $\geq 2$  foram excluídos dos estudos clínicos. Ocorreu neuropatia periférica, principalmente de Grau 1 ou 2, em 12,3% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em 10,7% dos doentes que receberam HD-Dex. As reações de Grau 3 ou 4 ocorreram em 1,0% dos doentes que receberam Pom + LD-Dex e em 1,3% dos doentes que receberam HD-Dex. Nos doentes tratados com Pom + LD-Dex, não foram notificadas reações de neuropatia periférica como tendo sido graves em ensaios clínicos e a neuropatia periférica levou à descontinuação da dose em 0,3% dos doentes (ver secção 4.4).

O tempo mediano até ao aparecimento de neuropatia foi de 2,1 semanas, variando entre 0,1 a 48,3 semanas. O tempo mediano para o aparecimento foi mais precoce nos doentes a receber HD-Dex em comparação com Pom + LD-Dex (1,3 semanas versus 2,1 semanas).

O tempo mediano até à resolução foi de 22,4 semanas nos doentes a receber Pom + LD-Dex e 13,6 semanas nos doentes a receber HD-Dex. O limite inferior do IC a 95% era de 5,3 semanas nos doentes tratados com Pom + LD-Dex e 2,0 semanas nos doentes que receberam HD-Dex.

#### Hemorragia

Foram comunicados distúrbios hemorrágicos com a pomalidomida, especialmente em doentes com fatores de risco, tais como medicamentos concomitantes que aumentam a susceptibilidade à hemorragia. Os acontecimentos hemorrágicos incluíram epistaxe, hemorragia intracraniana e hemorragia gastrointestinal.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

## **4.9 Sobredosagem**

Foram estudadas doses de Pomalidomida até 50 mg em dose única em voluntários saudáveis e, de 10 mg como doses múltiplas uma vez por dia em doentes com mieloma múltiplo sem terem sido notificados acontecimentos adversos graves relacionados com a sobredosagem. A pomalidomida foi removida por hemodiálise.

Em caso de sobredosagem aconselha-se cuidados de suporte.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agente imunomodulador Código ATC: L04AX06

#### Mecanismo de ação

A pomalidomida tem um atividade tumoricida direta antimieloma, atividades imunomoduladoras e inibe o suporte de células do estroma necessário ao crescimento de células tumorais do mieloma múltiplo. Especificamente, a pomalidomida inibe a proliferação e induz a apoptose de células tumorais hematopoiéticas. Além disso, a pomalidomida inibe a proliferação de linhas celulares de mieloma múltiplo resistentes à lenalidomida e cria uma sinergia com a dexametasona nas linhas celulares de mieloma múltiplo, resistentes à lenalidomida e sensíveis à lenalidomida, para induzir a apoptose das células tumorais. A pomalidomida aumenta a imunidade mediada pelas células T e pelas células *natural killer* (NK) e inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, TNF- $\alpha$  e IL-6) pelos monócitos. A pomalidomida também inibe a angiogênese bloqueando a migração e adesão de células endoteliais.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança da pomalidomida em associação com a dexametasona foram avaliadas num estudo aberto multicêntrico de fase III, aleatorizado, (CC-4047-MM-003), no qual a terapêutica com pomalidomida mais dexametasona em dose baixa (Pom+LD-Dex) foi comparada com a dexametasona isolada em dose alta (HD-Dex) em doentes adultos com mieloma múltiplo em recidiva e refratário previamente tratados, que receberam pelo menos dois tratamentos prévios, que incluíram tanto a lenalidomida como o bortezomib, e demonstraram progressão da doença com a última terapêutica. O estudo incluiu um total de 455 doentes: 302 no braço de Pom+LD-Dex e 153 no braço de HD-Dex. A maioria dos doentes eram do sexo masculino (59%) e de raça branca (79%), a idade mediana para a população global foi de 64 anos (mín., máx.: 35, 87 anos).

Aos doentes no braço de Pom+LD-Dex administraram-se 4 mg de pomalidomida, por via oral, nos Dias 1 a 21 em cada ciclo de 28 dias. A LD-Dex (40 mg) foi administrada uma vez por dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de um ciclo de 28 dias. No braço da HD-Dex, a dexametasona (40 mg) foi administrada uma vez por dia nos Dias 1 a 4, 9 a 12 e 17 a 20 de um ciclo de 28 dias. Os doentes com mais de 75 anos de idade iniciaram o tratamento com 20 mg de dexametasona. O tratamento continuou até os doentes apresentarem progressão da doença.

O objetivo primário de eficácia foi a sobrevida sem progressão (*progression free survival* - PFS) de acordo com o *International Myeloma Working Group* (critérios IMWG). No que respeita à população ITT, o tempo mediano de PFS por revisão da Comissão de Adjudicação de Revisão Independente (IRAC) com base nos critérios do IMWG foi de 15,7 semanas (IC 95%: 13,0; 20,1) no braço de Pom + LD-Dex; a taxa estimada de sobrevida sem acontecimentos às 26 semanas foi de 35,99% ( $\pm$ 3,46%). No braço da HD-Dex, o tempo mediano de PFS foi de 8,0 semanas (IC 95%: 7,0; 9,0); a taxa estimada de sobrevida sem acontecimentos às 26 semanas foi de 12,15% ( $\pm$ 3,63%).

A sobrevida sem progressão foi avaliada em vários subgrupos relevantes: género, raça, índice de desempenho do ECOG, fatores de estratificação (idade, população de doença, terapêuticas anteriores antimieloma [2, > 2]), parâmetros selecionados com significado prognóstico (nível inicial de microglobulina beta-2, níveis iniciais de albumina, compromisso renal inicial e risco citogenético), e exposição e refratoriedade a terapêuticas anteriores antimieloma. Independentemente do subgrupo avaliado, a PFS foi geralmente consistente com a observada na população ITT nos dois grupos de tratamento.

A sobrevida sem progressão da população ITT é resumida na Tabela 1. A curva de Kaplan-Meier da PFS da população ITT é apresentada na Figura 1.

**Tabela 1: Tempo de sobrevida sem progressão por revisão da IRAC com base nos critérios do IMWG (teste de “log rank” estratificado) (População ITT)**

	<b>Pom+LD-Dex (N=302)</b>	<b>HD-Dex (N=153)</b>
Sobrevida sem progressão (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Censurados, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Com progressão/Mortos, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Tempo de sobrevida sem progressão (semanas)		
Mediana <sup>a</sup>	15,7	8,0
IC 95% bilateral <sup>b</sup>	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
IC 95% bilateral da razão de risco (Pom+LD-Dex:HD-Dex) <sup>c</sup>	0,45 [0,35; 0,59]	
Valor p bilateral pelo teste do “log-rank” <sup>d</sup>	<0,001	

Nota: IC=Intervalo de confiança; IRAC=Comissão de Adjudicação de Revisão Independente; NE = não estimável.

<sup>a</sup> A mediana baseia-se na estimativa de Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Intervalo de confiança de 95% sobre o tempo mediano da sobrevida sem progressão

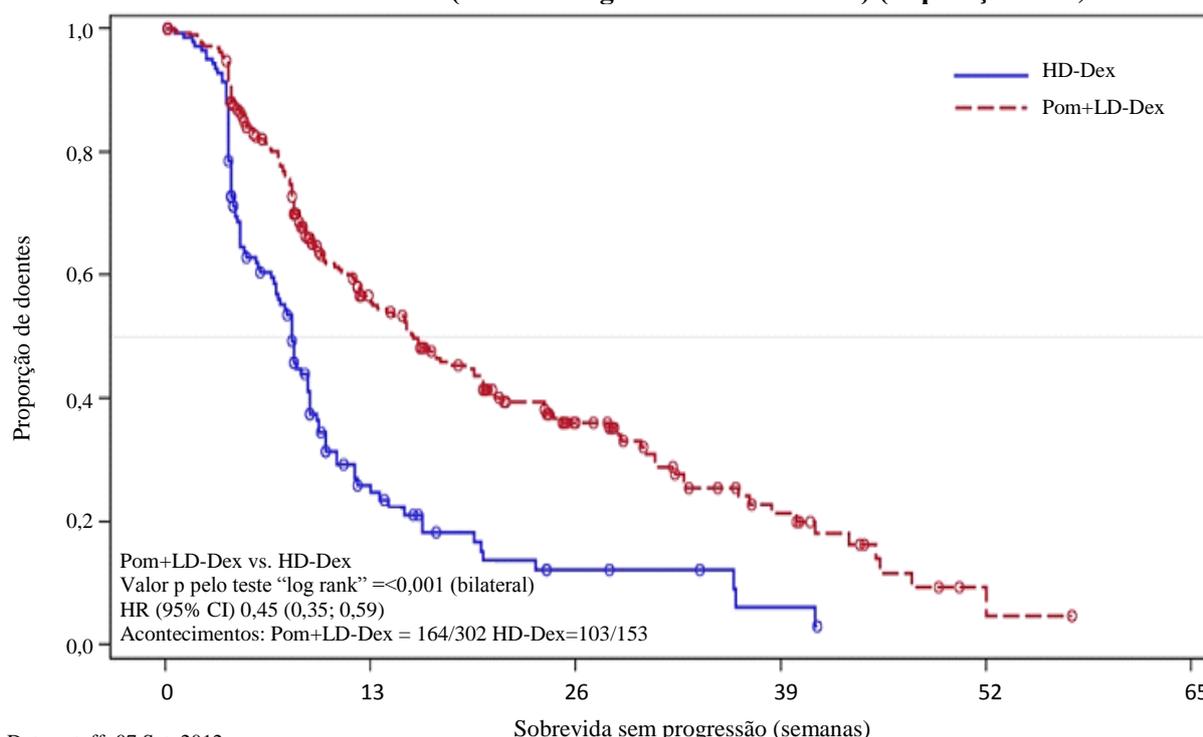
<sup>c</sup> Baseado no modelo de risco proporcional de Cox que compara as funções de risco associadas aos grupos de tratamento, estratificados por idades

(≤75 vs. >75), população de doença (refractária a Lenalidomida e a Bortezomib vs. não refractária aos dois medicamentos), e número anterior de terapêuticas antimieloma (=2 vs. >2).

<sup>d</sup> O valor p baseia-se no teste do “log-rank” estratificado com os mesmos fatores de estratificação que o modelo de Cox acima referido.

Fecho dos dados (*Data cutoff*): 07 Set. 2012

**Figura 1: Sobrevida sem progressão por revisão da resposta pela IRAC com base nos critérios do IMWG (teste de “log rank” estratificado) (População ITT)**



Data cutoff: 07 Set. 2012

A sobrevida global foi o objetivo secundário chave do estudo. Um total de 226 (74,8%) dos doentes do grupo de Pom + LD-Dex e 95 (62,1%) dos doentes do grupo de HD-Dex estavam vivos na data do fecho dos dados (07 Set. 2012). O tempo mediano de sobrevida global (*overall survival* - OS) com base nas estimativas de Kaplan-Meier não foi atingido para Pom + LD-Dex, mas previa-se que fosse pelo menos de 48 semanas, que é o limite inferior do IC 95%. O tempo mediano de OS no braço de HD-Dex foi de 34 semanas (IC 95%: 23,4; 39,9). A taxa sem acontecimentos ao fim de 1 ano foi de 52,6% ( $\pm$  5,72%) no braço de Pom + LD-Dex e de 28,4% ( $\pm$  7,51%) no braço de HD-Dex. A diferença na OS entre os dois grupos de tratamento foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

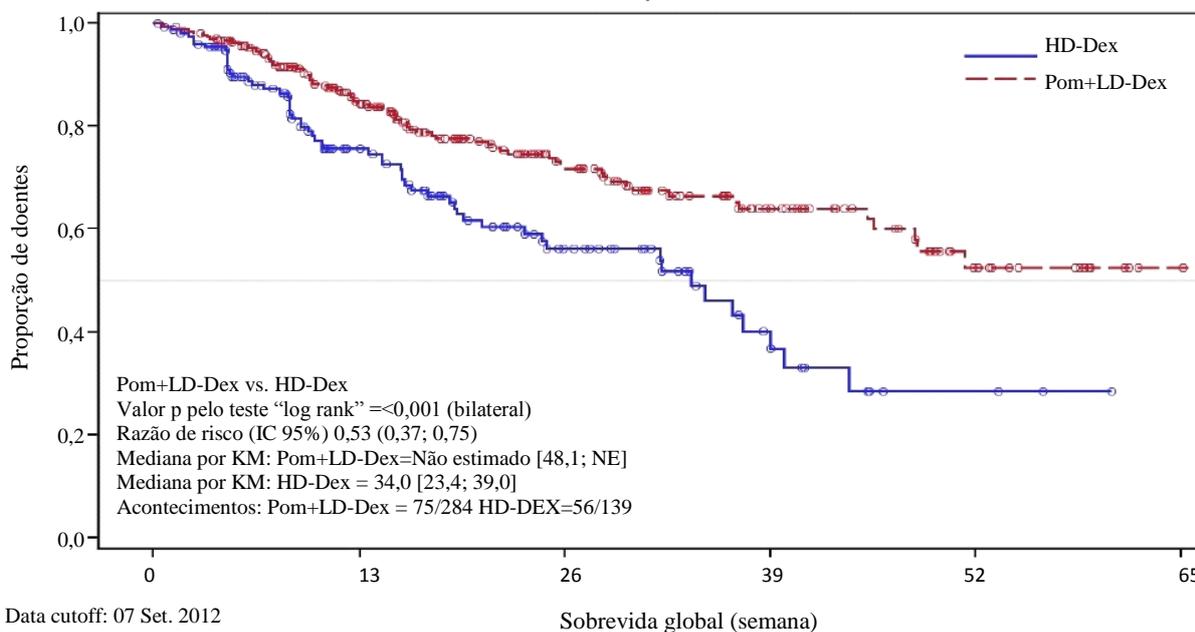
A sobrevida global da população ITT é resumida na Tabela 2. A curva de Kaplan-Meier da OS da população ITT é apresentada na Figura 2.

Com base nos resultados dos objetivos da PFS e da OS, a Comissão de Monitorização de Dados estabelecida para este estudo, recomendou que o estudo fosse completado e que os doentes do braço de HD-Dex passassem para o braço de Pom + LD-Dex.

**Tabela 2: Sobrevida global: População ITT**

	<b>Estatística</b>	<b>Pom+LD-Dex (N=302)</b>	<b>HD-Dex (N=153)</b>
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Censurados	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Mortos	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Tempo de sobrevida (semanas)	Mediana <sup>a</sup>	NE	34,0
	IC 95% bilateral <sup>b</sup>	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Razão de risco (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [IC 95% bilateral <sup>c</sup> ]		0,53 [0,37; 0,74]	
Valor p bilateral pelo teste do “log-rank” <sup>d</sup>		<0,001	

**Figura 2: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida global**



### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Imnovid em todos os subgrupos da população pediátrica no mieloma múltiplo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A pomalidomida é absorvida, com uma concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) que ocorre entre 2 e 3 horas, sendo absorvida pelo menos 73% após administração de uma dose oral única. A exposição

sistémica (AUC) da pomalidomida aumenta de maneira aproximadamente linear e proporcional à dose. Após doses múltiplas, a pomalidomida apresenta uma taxa de acumulação de 27 a 31% na AUC.

A coadministração com uma refeição de elevado teor de gorduras e de calorias diminui a velocidade de absorção, diminuindo a  $C_{max}$  plasmática média em aproximadamente 27%, mas tem um efeito mínimo na extensão global da absorção com uma diminuição da AUC média de 8%. Portanto, a pomalidomida pode ser administrada sem ter em consideração a ingestão de alimentos.

#### Distribuição

A pomalidomida tem um volume de distribuição aparente médio (Vd/F) entre 62 e 138 l no estado de equilíbrio. A pomalidomida distribui-se no sêmen humano de indivíduos saudáveis numa concentração de aproximadamente 67% do nível no plasma 4 horas pós-dose (aproximadamente o  $T_{max}$ ), após 4 dias de uma administração diária única de 2 mg. A ligação *in vitro* dos enantiómeros da pomalidomida às proteínas do plasma humano varia entre 12% e 44% e não depende da concentração.

#### Biotransformação

A pomalidomida é o principal componente circulante (aproximadamente 70% da radioatividade no plasma) *in vivo* em indivíduos saudáveis que receberam uma dose única oral de [ $^{14}C$ ]-pomalidomida (2 mg). Os metabolitos presentes não correspondiam a >10% do composto de origem ou da radioatividade total no plasma.

As vias metabólicas predominantes da radioatividade excretada são a hidroxilação com subsequente glucuronidação, ou a hidrólise. *In vitro*, as CYP1A2 e CYP3A4 foram identificadas como as principais enzimas envolvidas na hidroxilação da pomalidomida mediada pelas CYP, com contribuições menos importantes das CYP2C19 e CYP2D6. A pomalidomida também é um substrato da glicoproteína-P *in vitro*. A coadministração de pomalidomida com o inibidor potente das CYP3A4/5 e da P-gp, o cetoconazol, ou com o indutor potente das CYP3A4/5, a carbamazepina, não teve um efeito clinicamente relevante na exposição da pomalidomida. A coadministração da fluvoxamina, inibidor potente da CYP1A2, com a pomalidomida na presença do cetoconazol, aumentou a exposição média à pomalidomida em 107% com um intervalo de confiança de 90% [91% a 124%] em comparação com pomalidomida mais cetoconazol. Num segundo estudo para avaliar o efeito de um inibidor da CYP1A2 isoladamente no metabolismo, a coadministração de fluvoxamina isoladamente com pomalidomida aumentou a exposição média à pomalidomida em 125% com um intervalo de confiança de 90% [98% a 157%] em comparação com a pomalidomida isoladamente. Se forem coadministrados inibidores potentes da CYP1A2 (por ex., ciprofloxacina, enoxacina e fluvoxamina) com a pomalidomida, reduzir a dose de pomalidomida em 50%. A administração de pomalidomida em fumadores, sabendo-se que fumar tabaco induz a isoforma CYP1A2, não teve um efeito clinicamente relevante na exposição à pomalidomida em comparação com a exposição à pomalidomida observada em não fumadores.

Com base em dados *in vitro*, a pomalidomida não é um inibidor ou indutor das isoenzimas do citocromo P-450 e não inibe qualquer dos transportadores estudados. Não são de prever interações medicamentosas clinicamente relevantes quando a pomalidomida é coadministrada com substratos destas vias.

#### Eliminação

A pomalidomida é eliminada com uma semivida plasmática mediana de aproximadamente 9,5 horas em indivíduos saudáveis e aproximadamente 7,5 horas em doentes com mieloma múltiplo. A pomalidomida sofre uma depuração corporal total média (CL/F) de aproximadamente 7-10 l/h.

Após a administração oral única de [ $^{14}C$ ]-pomalidomida (2 mg) em indivíduos saudáveis, aproximadamente 73% e 15% da dose radioativa foi eliminada respetivamente na urina e nas fezes, sendo aproximadamente 2% e 8% do carbono radioativo administrado eliminado na forma de pomalidomida na urina e fezes.

A pomalidomida é extensivamente metabolizada antes da excreção, sendo os metabolitos resultantes eliminados principalmente na urina. Os 3 metabolitos predominantes na urina (formados por hidrólise

ou hidroxilação com subsequente glucuronidação) correspondem respetivamente a cerca de 23%, 17% e 12% da dose na urina.

Os metabolitos dependentes da CYP correspondem a aproximadamente 43% da radioatividade total excretada, enquanto que os metabolitos hidrolíticos não dependentes das CYP correspondem a 25% e a excreção de pomalidomida não alterada corresponde a 10% (2% na urina e 8% nas fezes).

#### Farmacocinética populacional

Com base na análise farmacocinética populacional utilizando um modelo bicompartimental, indivíduos saudáveis e doentes com MM apresentaram uma depuração aparente ( $CL/F$ ) e um volume de distribuição central aparente ( $V_2/F$ ) comparáveis. Nos tecidos periféricos, a pomalidomida foi captada preferencialmente por tumores com uma depuração da distribuição periférica aparente ( $Q/F$ ) e um volume de distribuição periférico aparente ( $V_3/F$ ) respetivamente 3,7 vezes e 8 vezes mais elevados do que nos de indivíduos saudáveis.

#### População pediátrica

Não existem dados disponíveis sobre a administração da pomalidomida a crianças ou adolescentes (< 18 anos de idade).

#### Idosos

Com base nas análises de farmacocinética populacional em indivíduos saudáveis e em doentes com mieloma múltiplo, não se observou uma influência significativa da idade (19-83 anos) na depuração oral da pomalidomida. Em estudos clínicos, não foram necessários ajustes posológicos em doentes idosos expostos à pomalidomida (> 65 anos de idade). Ver secção 4.2.

#### Compromisso renal

As análises de farmacocinética populacional mostraram que os parâmetros farmacocinéticos da pomalidomida não foram notavelmente afetados em doentes com compromisso renal (definido pela depuração da creatinina ou pela taxa de filtração glomerular estimada [TFGe]) em comparação com doentes com uma função renal normal ( $CrCl \geq 60$  ml/minuto). A exposição média normalizada da AUC à pomalidomida foi de 98,2% com um intervalo de confiança de 90% [77,4% a 120,6%] em doentes com compromisso renal moderado ( $TFGe \geq 30$  a  $\leq 45$  ml/minuto/ $1,73$  m<sup>2</sup>) em comparação com doentes com uma função renal normal. A exposição média normalizada da AUC à pomalidomida foi de 100,2% com um intervalo de confiança de 90% [79,7% a 127,0%] em doentes com compromisso renal grave que não requerem diálise ( $CrCl < 30$  ou  $TFGe < 30$  ml/minuto/ $1,73$  m<sup>2</sup>) em comparação com doentes com uma função renal normal. A exposição média normalizada da AUC à pomalidomida aumentou 35,8% com um IC de 90% [7,5% a 70,0%] em doentes com compromisso renal grave que requerem diálise ( $CrCl < 30$  ml/minuto que requer diálise) em comparação com doentes com uma função renal normal. As alterações médias na exposição à pomalidomida em cada um destes grupos de compromisso renal não apresentam uma magnitude que requeira ajustes posológicos.

#### Compromisso hepático

Os parâmetros farmacocinéticos alteraram-se de forma modesta em doentes com compromisso hepático (definido pelos critérios de Child-Pugh) em comparação com indivíduos saudáveis. A exposição média à pomalidomida aumentou em 51% com um intervalo de confiança de 90% [9% a 110%] em doentes com compromisso hepático ligeiro em comparação com indivíduos saudáveis. A exposição média à pomalidomida aumentou em 58% com um intervalo de confiança de 90% [13% a 119%] em doentes com compromisso hepático moderado em comparação com indivíduos saudáveis. A exposição média à pomalidomida aumentou em 72% com um intervalo de confiança de 90% [24% a 138%] em doentes com compromisso hepático grave em comparação com indivíduos saudáveis. Os aumentos médios na exposição à pomalidomida em cada um destes grupos de compromisso não são de uma magnitude que exijam ajustes posológicos ou de regime de tratamento (ver secção 4.2).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Estudos de toxicologia de dose repetida

Em ratos, a administração crónica da pomalidomida em doses de 50, 250 e 1.000 mg/kg/dia durante 6 meses foi bem tolerada. Não se observaram resultados adversos até 1.000 mg/kg/dia (razão de exposição de 175 vezes uma dose clínica de 4 mg).

Em macacos, a pomalidomida foi avaliada em estudos de dose repetida com uma duração até 9 meses. Nestes estudos, os macacos apresentaram uma maior sensibilidade aos efeitos da pomalidomida do que os ratos. As toxicidades principais observadas em macacos estavam associadas aos sistemas hematopoiético e linforeticular. No estudo de 9 meses em macacos com doses de 0,05; 0,1 e 1 mg/kg/dia, observaram-se morbidade e eutanásia precoce de 6 animais com a dose de 1 mg/kg/dia que foram atribuídas a efeitos imunossupressores (infecção estafilocócica, diminuição de linfócitos no sangue periférico, inflamação crónica do intestino grosso, depleção linfóide a nível histológico e hipocelularidade da medula óssea) em exposição elevadas à pomalidomida (razão de exposição 15 vezes uma dose clínica de 4 mg). Estes efeitos imunossupressores resultaram em eutanásia precoce de 4 macacos devido a um mau estado de saúde (fezes líquidas, inapetência, ingestão alimentar diminuída e perda de peso); a avaliação histopatológica destes animais revelou inflamação crónica do intestino grosso e atrofia das vilosidades do intestino delgado. A infecção estafilocócica foi observada em 4 macacos, dos quais 3 responderam a tratamento com antibióticos e 1 morreu sem tratamento. Além disso, observações consistentes com leucemia mielóide aguda levou à eutanásia de 1 macaco; as observações clínicas e a patologia clínica e /ou alterações da medula óssea observadas neste animal foram consistentes com imunossupressão. Também se observou proliferação mínima ou ligeira dos canais biliares com aumentos associados da ALP e da GGT na dose de 1 mg/kg/dia. A avaliação dos animais que recuperaram indicou que todas as observações relacionadas com o tratamento foram reversíveis decorridas 8 semanas após interrupção da administração, com exceção da proliferação dos canais biliares intra-hepáticos observada num animal no grupo de 1 mg/kg/dia. O nível de efeito adverso não observado (*No Observed Adverse Effect Level* – NOAEL) foi de 0,1 mg/kg/dia (razão de exposição 0,5 vezes uma dose clínica de 4 mg).

#### Genotoxicidade/Carcinogenicidade

A pomalidomida não foi mutagénica em ensaios de mutação em bactérias e mamíferos e não induziu alterações cromossómicas em linfócitos de sangue periférico humano ou na formação de micronúcleos em eritrócitos policromáticos da medula óssea de ratos aos quais se administraram doses até 2.000 mg/kg/dia. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade.

#### Fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial

Num estudo de fertilidade e do desenvolvimento embrionário inicial em ratos, a pomalidomida foi administrada a machos e fêmeas nas doses de 25, 250 e 1.000 mg/kg/dia. O exame uterino do Dia 13 da gestação revelou uma diminuição do número médio de embriões viáveis e um aumento de perdas pós-implantação em todos os níveis de dose. Portanto, o NOAEL para estes efeitos observados foi <25 mg/kg/dia (AUC<sub>24h</sub> foi de 39.960 ng•h/ml (nanogramas•hora/mililitros) neste nível de dose mais baixa testado e a razão de exposição foi 99 vezes uma dose clínica de 4 mg). Quando os machos tratados neste estudo foram acasalados com fêmeas não tratadas, todos os parâmetros uterinos foram comparáveis aos dos controlos. Com base nestes resultados, os efeitos observados foram atribuídos ao tratamento das fêmeas.

#### Desenvolvimento embriofetal

Verificou-se que a pomalidomida é teratogénica em ratos e coelhos quando administrada durante o período mais importante da organogénese. No estudo de toxicidade do desenvolvimento embriofetal no rato, observaram-se malformações de ausência de bexiga, ausência de tiroide, e fusão e alinhamento incorreto dos elementos vertebrais dorsais e lombares (arcos central e/ou neural) em todos os níveis de dose (25, 250 e 1.000 mg/kg/dia).

Não se observou toxicidade materna neste estudo. Portanto, o NOAEL materno foi de 1.000 mg/kg/dia e o NOAEL para a toxicidade do desenvolvimento foi <25 mg/kg/dia (AUC<sub>24h</sub> foi de 34.340 ng•h/ml no Dia 17 da gestação neste nível de dose mais baixa testado e a razão de exposição foi 85 vezes uma

dose clínica de 4 mg). Em coelhos, a pomalidomida em doses que variaram entre 10 a 250 mg/kg produziu malformações do desenvolvimento embrionário. Observou-se, em todas as doses, aumento das anomalias cardíacas com aumento significativo na dose de 250 mg/kg/dia. Nas doses de 100 e 250 mg/kg/dia, observaram-se aumentos ligeiros das perdas pós-implantação e diminuições ligeiras dos pesos corporais fetais. Na dose de 250 mg/kg/dia, as malformações fetais incluíram anomalias dos membros (membros anteriores e posteriores em flexão e/ou rotação, dedos separados e ou ausentes) e malformações esqueléticas associadas (metacarpo não ossificado, falange e metacarpo mal alinhados, dedo ausente, falange não ossificada, e tibia curta não ossificada ou curva); dilatação moderada do ventrículo lateral do cérebro; posicionamento anormal da artéria subclávia direita; lobo médio dos pulmões ausente; rim com posicionamento baixo; morfologia do fígado alterada; pélvis incompleta ou não ossificada; uma média aumentada de costelas torácicas supranumerárias e uma média diminuída de tarsos ossificados. Observou-se diminuição ligeira do ganho de peso corporal materno, diminuição significativa dos triglicéridos e diminuição significativa dos pesos absoluto e relativo do baço nas doses de 100 e 250 mg/kg/dia. O NOAEL materno foi de 10 mg/kg/dia e o NOAEL do desenvolvimento foi <10 mg/kg/dia (AUC<sub>24h</sub> foi de 418 ng•h/ml no Dia 19 da gestação neste nível de dose mais baixa testado, que foi semelhante ao obtido com uma dose clínica de 4 mg).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula:

Manitol

Amido pré-gelatinizado

Fumarato sódico de estearilo

#### Invólucro da cápsula:

O invólucro da cápsula de 4 mg contém gelatina, dióxido de titânio (E171), indigotina (E132), azul brilhante FCF (E133) e tinta branca.

#### Tinta da impressão:

O invólucro da cápsula de 4 mg contém: tinta branca - goma-laca, dióxido de titânio (E171), simeticona, propilenoglicol (E1520) e hidróxido de amônia (E527).

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

As cápsulas são acondicionadas em blisters de cloreto de polivinilo (PVC)/ policlorotrifluoroetileno (PCTFE) com folha de alumínio de premir.

Dimensão da embalagem: 21 cápsulas.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

As cápsulas não devem ser abertas ou mastigadas. Se o pó de pomalidomida entrar em contacto com a pele, a pele deve ser lavada de imediato e muito bem com água e sabão. Se a pomalidomida entrar em contacto com as mucosas, estas devem ser abundantemente lavadas com água.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. O medicamento não utilizado deve ser devolvido ao farmacêutico no fim do tratamento.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/850/004

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 05 de agosto de 2013

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Reino Unido

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a data de apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

1. O Titular da AIM deve acordar os detalhes de um sistema de distribuição controlado com as Autoridades Nacionais Competentes e tem de implementar esse programa a nível nacional de modo a garantir que:

- antes do lançamento, todos os médicos que tencionem prescrever pomalidomida, e todos os farmacêuticos que possam dispensar pomalidomida, recebam uma comunicação dirigida ao Profissional de Saúde como descrito abaixo.
  - antes da prescrição (quando apropriado, e de acordo com a Autoridade Competente Nacional, da dispensa) é fornecido, a todos os profissionais de saúde que pretendam prescrever (e dispensar) pomalidomida um conjunto de informação médica contendo o seguinte:
    - Kit educativo do profissional de saúde
    - Brochuras educativas para os doentes
    - Livro do doente
    - Resumo das Características do Medicamento (RCM), Folheto Informativo e Rotulagem.
2. O Titular da AIM deve implementar um Programa de Prevenção da Gravidez (PPG) em cada Estado Membro. Os detalhes do PPG devem ser acordados com as Autoridades Nacionais Competentes de cada Estado Membro e posto em prática antes da introdução no mercado do produto.
  3. O Titular da AIM deve acordar o texto final da comunicação dirigida aos profissionais de saúde e os conteúdos do conjunto de informações para o médico com as Autoridades Nacionais Competentes em cada Estado Membro e garantir que os materiais contêm os elementos-chave como descrito abaixo.
  4. O Titular da AIM deve acordar com a implementação do sistema do cartão do doente em cada Estado Membro.
  5. O Titular da AIM deve também acordar com as Autoridades Nacionais Competentes antes do lançamento do produto:
    - A implementação de medidas nacionais para avaliar a eficiência e *compliance* com o PPG.

### **Elementos-chave a ser incluídos**

#### **Comunicação dirigida aos profissionais de saúde**

A comunicação dirigida aos profissionais de saúde deverá consistir em duas partes:

- Um texto nuclear como acordado pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP).
- Requisitos nacionais específicos acordados com as Autoridades Nacionais Competentes em relação a:
  - Distribuição do produto
  - Garantir que todas as medidas apropriadas foram tomadas antes da dispensa de pomalidomida

#### **Kit educativo do profissional de saúde**

O kit educativo do profissional de saúde deve conter os seguintes elementos:

- Breve resumo sobre a pomalidomida e as suas indicações autorizadas
- Posologia
- A necessidade de evitar exposição fetal devido à teratogenicidade da pomalidomida em animais e ao efeito teratogénico previsto da pomalidomida no ser humano
- Obrigações dos profissionais de saúde relativamente à prescrição de pomalidomida
  - Necessidade de fornecer amplo aconselhamento e orientação aos doentes
  - Os doentes devem ser capazes de cumprir com os requisitos para a utilização segura de pomalidomida
  - Necessidade de fornecer aos doentes a brochura educativa e o cartão do doente apropriados
- Conselhos de segurança importantes para todos os doentes
  - Descrição e procedimento em caso de neutropenia e trombocitopenia incluindo taxas de incidência de ensaios clínicos

- Descrição e procedimento em caso de risco tromboembólico incluindo taxas de incidência de ensaios clínicos e experiência pós-comercialização
- Descrição e procedimento em caso de infeções, tonturas e confusão, síndrome de lise tumoral, reações alérgicas, afeções hepáticas, insuficiência cardíaca e doença pulmonar intersticial.
- Eliminação de medicamentos não utilizados
- Procedimentos específicos locais para o país, para uma receita de pomalidomida ser dispensada
- Explicação do risco desconhecido de neuropatia na utilização a longo prazo
- Descrição do PPG e categorização dos doentes com base no sexo e no potencial para engravidar
  - Algoritmo para a implementação do PPG
  - Definição de mulheres com potencial para engravidar (MPE) e ações que o médico deve tomar se tiver dúvidas
- Conselhos de segurança para mulheres com potencial para engravidar
  - A necessidade de evitar exposição fetal
  - Descrição do PPG
  - Necessidade de contraceção eficaz (mesmo que a mulher tenha amenorreia) e definição de contraceção eficaz
    - Regime de teste de gravidez
    - Conselho sobre testes adequados
    - Antes de iniciar o tratamento
    - Durante o tratamento, consoante o método de contraceção
    - Após terminar o tratamento
  - Necessidade de parar de tomar pomalidomida imediatamente se houver suspeita de gravidez
  - Necessidade de informar imediatamente o médico que a trata se houver suspeita de gravidez
- Conselhos de segurança para homens
  - A necessidade de evitar exposição fetal
  - A necessidade de usar preservativos se a sua parceira sexual estiver grávida ou for uma MPE (mesmo que o homem tenha feito uma vasectomia)
    - Durante o tratamento com pomalidomida
    - Durante uma semana após a última dose
  - Que não pode doar sémen ou esperma durante o tratamento (incluindo durante interrupções da dose), e durante 7 dias após descontinuação da pomalidomida
  - Que se a sua parceira engravidar enquanto está a tomar pomalidomida ou pouco tempo após parar de tomar pomalidomida, deve informar imediatamente o médico que o trata
- Requisitos em caso de gravidez
  - Instruções para parar de tomar pomalidomida imediatamente se houver suspeita de gravidez
  - Necessidade de consultar um médico especializado ou com experiência em teratologia e o seu diagnóstico, para avaliação e aconselhamento
  - Detalhes do contacto local para notificar alguma suspeita de gravidez
  - Formulário de notificação de gravidez
- Formulário de confirmação do doente para garantir que os doentes receberam orientações apropriadas em relação ao tratamento, aos métodos contraceptivos e à prevenção da gravidez, apropriadas para o seu sexo e estado de potencial para engravidar
- Formulários de notificação de eventos adversos

### **Brochuras educativas para os doentes**

As brochuras educativas para os doentes devem ser de 3 tipos:

- Brochura para doentes do sexo feminino com potencial para engravidar e para os seus parceiros

- Brochura para doentes do sexo feminino que não têm potencial para engravidar
- Brochura para doentes do sexo masculino

Todas as brochuras para doentes devem conter os elementos seguintes:

- Que a pomalidomida é teratogénica em animais e prevê-se que seja teratogénica no ser humano
- Que a pomalidomida pode causar neutropenia e trombocitopenia e a necessidade de análises regulares ao sangue
- Descrição do cartão do doente e da sua necessidade
- Eliminação de medicamentos não utilizados
- Orientação sobre o manuseamento da pomalidomida para doentes, prestadores de cuidados e familiares
- Procedimentos específicos nacionais ou outros procedimentos aplicáveis para uma receita de pomalidomida ser dispensada
- Que o doente não deve dar pomalidomida a nenhuma outra pessoa
- Que o doente não pode doar sangue durante a terapêutica (incluindo durante interrupções da dose), e durante 7 dias após a descontinuação da pomalidomida
- Que o doente deve informar o seu médico sobre quaisquer eventos adversos

A informação seguinte também deve ser fornecida na brochura apropriada:

Brochura para doentes do sexo feminino com potencial para engravidar

- A necessidade de evitar exposição fetal
- Descrição do PPG
- Necessidade de usar contraceção eficaz e definição de contraceção eficaz
- Regime de teste de gravidez
  - Antes de iniciar o tratamento
  - Durante o tratamento (incluindo durante interrupções da dose), de 4 em 4 semanas, exceto no caso de laqueação das trompas confirmada
  - Após terminar o tratamento
- A necessidade de parar de tomar pomalidomida imediatamente se houver suspeita de gravidez
- A necessidade de contactar o seu médico imediatamente se houver suspeita de gravidez

Brochura para doentes do sexo masculino

- A necessidade de evitar exposição fetal
- A necessidade de usar preservativos se a sua parceira sexual estiver grávida ou for uma MPE (mesmo que o homem tenha feito uma vasectomia)
  - Durante o tratamento com pomalidomida (incluindo durante interrupções da dose)
  - Durante 7 dias após a última dose
- Que se a sua parceira engravidar deve informar imediatamente o médico que o trata
- Que não pode doar sémen ou esperma durante o tratamento (incluindo durante interrupções da dose) e durante 7 dias após descontinuação da pomalidomida

Cartão do doente

O cartão do doente deve conter os elementos seguintes:

- Verificação de que houve orientação apropriada
- Documentação do *status* do potencial para engravidar
- Datas e resultados dos testes de gravidez

**Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Realizar um registo pós-autorização não intervencional de doentes tratados com pomalidomida para mieloma múltiplo em recidiva e refratário para monitorizar a incidência de reações adversas e monitorizar a implementação e <i>compliance</i>	Relatório final do estudo clínico: 30 de Abril de 2020

do programa de prevenção da gravidez da Celgene e a sua utilização off-label e sistema de distribuição controlado a nível nacional de acordo com as Autoridades Nacionais Competentes relevantes	
--	--

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Innovid 1 mg cápsulas

pomalidomida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 1 mg de pomalidomida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

21 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

AVISO: Risco de malformações congênitas graves. Não usar durante a gravidez ou amamentação. Tem de seguir o Programa de Prevenção da Gravidez para Innovid.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado deve ser devolvido ao farmacêutico.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/850/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Imnovid 1 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Imnovid 1 mg cápsulas

pomalidomida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Celgene Europe Ltd.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Imnovid 2 mg cápsulas

pomalidomida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 2 mg de pomalidomida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

21 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

AVISO: Risco de malformações congênitas graves. Não usar durante a gravidez ou amamentação. Tem de seguir o Programa de Prevenção da Gravidez para Innovid.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado deve ser devolvido ao farmacêutico.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/850/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Imnovid 2 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Imnovid 2 mg cápsulas

pomalidomida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Celgene Europe Ltd.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Innovid 3 mg cápsulas

pomalidomida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 3 mg de pomalidomida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

21 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

AVISO: Risco de malformações congênitas graves. Não usar durante a gravidez ou amamentação. Tem de seguir o Programa de Prevenção da Gravidez para Innovid.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado deve ser devolvido ao farmacêutico.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/850/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Imnovid 3 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Imnovid 3 mg cápsulas

pomalidomida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Celgene Europe Ltd.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Imnovid 4 mg cápsulas

pomalidomida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 4 mg de pomalidomida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

21 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

AVISO: Risco de malformações congênitas graves. Não usar durante a gravidez ou amamentação. Tem de seguir o Programa de Prevenção da Gravidez para Innovid.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado deve ser devolvido ao farmacêutico.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/850/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Imnovid 4 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Innovid 4 mg cápsulas

pomalidomida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Celgene Europe Ltd.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

Imnovid 1 mg cápsulas  
Imnovid 2 mg cápsulas  
Imnovid 3 mg cápsulas  
Imnovid 4 mg cápsulas  
Pomalidomida

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Prevê-se que Imnovid provoque graves malformações congénitas e possa levar à morte de um feto. Não tome este medicamento se estiver grávida ou puder vir a engravidar. Tem de seguir os conselhos sobre contraceção descritos neste folheto.

### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto**

1. O que é Imnovid e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Imnovid
3. Como tomar Imnovid
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Imnovid
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Imnovid e para que é utilizado**

##### **O que é Imnovid**

Imnovid contém a substância ativa ‘pomalidomida’. Este medicamento está relacionado com a talidomida e pertence a um grupo de medicamentos que afetam o sistema imunitário (as defesas naturais do corpo).

##### **Para que é utilizado Imnovid**

Imnovid é utilizado com outro medicamento chamado ‘dexametasona’ (um medicamento anti-inflamatório) para tratar adultos com um tipo de cancro chamado ‘mieloma múltiplo’. É utilizado em pessoas cujo mieloma se agravou apesar de terem recebido pelo menos dois outros tipos de tratamento, incluindo os medicamentos lenalidomida e bortezomib.

##### **O que é o mieloma múltiplo**

O mieloma múltiplo é um tipo de cancro que afeta um determinado tipo de glóbulos brancos (chamados ‘células plasmáticas’). Estas células dividem-se de forma descontrolada e acumulam-se na medula óssea. Isto provoca danos nos ossos e nos rins.

O mieloma múltiplo normalmente não tem cura. No entanto, o tratamento pode reduzir os sinais e sintomas da doença ou pode fazê-los desaparecer, por um período de tempo, quando tratados. Quando isto acontece, chama-se ‘resposta’.

### Como funciona Imnovid

Imnovid, quando utilizado com a dexametasona, funciona de várias formas diferentes:

- impedindo o desenvolvimento das células de mieloma
- estimulando o sistema imunitário para atacar as células cancerosas
- parando a formação de vasos sanguíneos que abastecem as células cancerosas.

Imnovid, quando utilizado com a dexametasona, pode impedir o agravamento do mieloma múltiplo:

- Imnovid, quando utilizado com dexametasona, impediu, em média, o regresso do mieloma múltiplo até 16 semanas em comparação com 8 semanas para os doentes que utilizaram apenas dexametasona.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Imnovid

### Não tome Imnovid:

- se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, porque se prevê que **Imnovid seja nocivo para o feto**. (Os homens e mulheres que estiverem a tomar este medicamento devem ler a secção abaixo “Gravidez, contraceção e amamentação - informação para mulheres e homens”).
- se puder engravidar, a menos que tome todas as medidas necessárias para evitar engravidar (ver “Gravidez, contraceção e amamentação - informação para mulheres e homens”). Se puder engravidar, o seu médico irá registar, com cada prescrição, que foram tomadas as medidas necessárias e fornecer-lhe-á esta confirmação.
- se tem alergia à pomalidomida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se pensa poder ser alérgico, consulte o seu médico.

Se não tem a certeza de que alguma destas condições se aplica a si, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Imnovid.

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Imnovid se:

- já teve coágulos de sangue no passado. Durante o tratamento com Imnovid existe um risco aumentado de desenvolver coágulos de sangue nas suas veias e artérias. O seu médico pode recomendar-lhe que faça tratamentos adicionais (por exemplo, varfarina) ou baixar a dose de Imnovid para reduzir a possibilidade de vir a ter coágulos no sangue.
- já teve uma reação alérgica como uma erupção na pele, comichão, inchaço, sensação de tonturas ou dificuldade em respirar enquanto estava a tomar medicamentos relacionados chamados ‘talidomida’ ou ‘lenalidomida’.
- teve um ataque cardíaco, tem insuficiência cardíaca, tem dificuldades em respirar ou se é fumador, tem tensão alta ou elevados níveis de colesterol.
- tem uma quantidade grande de tumor no seu corpo, incluindo na medula óssea. Este pode levar a uma condição em que o tumor se desintegra e provoca níveis anormalmente elevados de compostos químicos no sangue que podem provocar falência renal. Pode também sentir um batimento cardíaco irregular. Esta condição chama-se síndrome de lise tumoral.
- tem ou já teve neuropatia (danos nos nervos que provocam sensação de formigueiro ou dores nas mãos e nos pés).
- tem ou teve alguma vez uma infeção pelo vírus da hepatite B. O tratamento com Imnovid pode fazer com que o vírus da hepatite B se torne novamente ativo em doentes que são portadores do vírus, resultando numa recorrência da infeção. O seu médico deverá verificar se alguma vez teve uma infeção por hepatite B.

É importante notar que os doentes com mieloma múltiplo tratados com pomalidomida podem vir a desenvolver outros tipos de cancro. Desta forma, o seu médico deve avaliar cuidadosamente o benefício e o risco quando lhe for prescrito este medicamento.

No final do tratamento deve devolver todas as cápsulas não usadas ao farmacêutico.

## **Gravidez, contraceção e amamentação – informação para mulheres e homens**

A informação abaixo tem de ser seguida tal como indicado no Programa de Prevenção da Gravidez da Pomalidomida. As mulheres e os homens a tomarem Imnovid não devem engravidar ou conceber uma criança com uma mulher. Isto porque se espera que o medicamento seja nocivo para o feto. Você e o(a) seu(ua) parceiro(a) devem utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto estiver a tomar este medicamento.

### **Mulheres**

Não tome Imnovid se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar. Isto porque se espera que o medicamento seja nocivo para o feto. Antes de começar o tratamento, deve informar o seu médico se puder engravidar, mesmo que pense que isso seja improvável.

Se puder engravidar:

- deve utilizar métodos de contraceção eficazes durante 4 semanas antes de começar o tratamento, durante todo o período em que estiver a tomar o tratamento e até 4 semanas após o tratamento ter terminado. Fale com o seu médico sobre o melhor método contraceptivo para si.
- sempre que o seu médico lhe passar uma receita, este deverá assegurar que compreende as medidas necessárias que têm de ser tomadas para evitar uma gravidez.
- o seu médico organizará testes de gravidez antes do tratamento, de 4 em 4 semanas durante o tratamento, e 4 semanas após o tratamento ter terminado.

Se engravidar apesar das medidas de prevenção:

- deve parar o tratamento e falar imediatamente com o seu médico

Amamentação:

Desconhece-se se Imnovid passa para o leite materno. Informe o seu médico se estiver a amamentar ou pretender vir a fazê-lo. O seu médico irá aconselhar se deve interromper ou continuar a amamentar.

### **Homens**

Imnovid passa para o sêmen humano.

- Se a sua parceira estiver grávida ou puder engravidar, tem de utilizar preservativos durante todo o período em que estiver a tomar o tratamento e durante 7 dias após o fim do tratamento.
- Se a sua parceira engravidar enquanto estiver a tomar Imnovid, fale imediatamente com o seu médico. A sua parceira também deve informar imediatamente o médico dela.

Não deve doar sêmen ou esperma durante o tratamento e durante 7 dias após o fim do tratamento.

### **Doações de sangue e análises ao sangue**

Não deve doar sangue durante o tratamento e durante 7 dias após o fim do tratamento.

Fará análises regulares ao sangue antes e durante o tratamento com Imnovid. Isto porque o seu medicamento pode causar uma diminuição do número das células do sangue que ajudam a lutar contra infeções (glóbulos brancos) e do número das células que ajudam a impedir hemorragias (plaquetas).

O seu médico deve pedir-lhe para fazer análises ao sangue:

- antes do tratamento
- todas as semanas durante as primeiras 8 semanas de tratamento
- depois disso, pelo menos uma vez por mês, enquanto estiver a tomar Imnovid.

Em consequência destes testes, o seu médico pode mudar a sua dose de Imnovid ou parar o seu tratamento. O médico pode também mudar a sua dose ou parar o medicamento devido ao seu estado geral de saúde.

### **Crianças e adolescentes**

A utilização de Imnovid não é recomendada em crianças e jovens com menos de 18 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Imnovid**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Imnovid pode afetar o modo como outros medicamentos funcionam. Também outros medicamentos podem afetar o modo como Imnovid funciona.

Em particular, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Imnovid se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- alguns antifúngicos como o cetoconazol
- alguns antibióticos (por ex., ciprofloxacina, enoxacina)
- certos antidepressivos, tais como a fluvoxamina.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Algumas pessoas sentem-se cansadas, com tonturas, desmaios, confusas ou com diminuição do estado de alerta enquanto estão a tomar Imnovid. Se isto lhe acontecer, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas.

## **3. Como tomar Imnovid**

Imnovid deve ser-lhe administrado por um médico com experiência no tratamento do mieloma múltiplo. Imnovid é tomado em combinação com outro medicamento chamado dexametasona. Consulte o folheto informativo da dexametasona para obter informações adicionais sobre a sua utilização e efeitos.

Tome sempre os seus medicamentos exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

A Imnovid e a dexametasona são tomadas em ciclos de tratamento.

- Cada ciclo dura 28 dias (4 semanas).

### **Quanto deve tomar**

#### **Imnovid**

A dose recomendada de Imnovid é de 4 mg por dia. Em cada ciclo de 4 semanas, Imnovid deve ser tomado uma vez ao dia durante 3 semanas, seguidas por uma semana sem tratamento. Isto significa:

- Dias 1 a 21: tome Imnovid uma vez por dia.
- Dias 22 a 28: não tome Imnovid.

#### **Dexametasona**

A dose inicial habitual de dexametasona é de 40 mg uma vez por dia. Em cada ciclo de 4 semanas a dose de dexametasona deve ser tomada apenas no primeiro dia de cada semana, Isto significa.

- Dias 1, 8, 15 e 22 em cada ciclo: tome a dose de dexametasona uma vez por dia.
- Dias 2 a 7, 9 a 14, 16 a 21 e 23 a 28: não tome dexametasona.

### Doentes idosos

Em doentes com mais de 75 anos de idade a dose inicial habitual de dexametasona é reduzida para 20 mg uma vez por dia.

Após completar cada ciclo, inicie o seguinte.

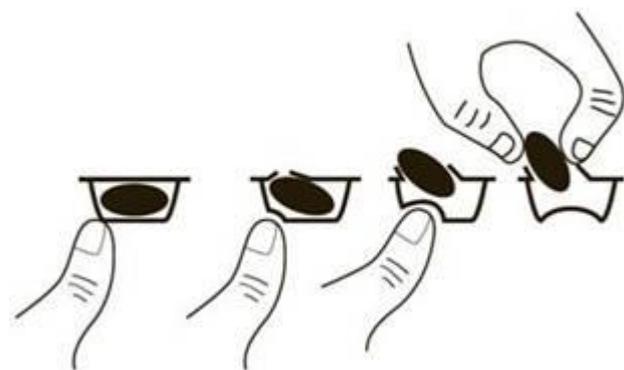
O seu médico pode ter de reduzir a dose de Imnovid ou de dexametasona ou interromper o tratamento com base nos resultados das suas análises ao sangue, no seu estado geral de saúde, outros medicamentos que possa estar a tomar (p. ex. ciprofloxacina, enoxacina e fluvoxamina) e se tiver

efeitos secundários (especialmente erupção na pele ou inchaço) com o tratamento. Se sofrer de problemas hepáticos ou renais o seu médico irá verificar cuidadosamente a sua condição enquanto estiver a receber este medicamento.

#### **Como e quando tomar Imnovid**

- Não parta, abra ou mastigue as cápsulas. Se o pó de uma cápsula partida de Imnovid entrar em contacto com a pele, lave a pele imediata e cuidadosamente com água e sabão.
- Engula as cápsulas inteiras, de preferência com água.
- Pode tomar as cápsulas com ou sem alimentos.
- Tome Imnovid aproximadamente à mesma hora todos os dias.

Para retirar a cápsula do blister, prima apenas uma extremidade da cápsula para a fazer sair da folha de alumínio. Não aplique pressão no centro da cápsula já que isto poderá fazer com que esta se parta.



O seu médico aconselhá-lo-á sobre como e quando tomar Imnovid se tiver problemas renais e estiver a receber tratamento com diálise.

#### **Duração do tratamento com Imnovid**

Deve continuar com os ciclos de tratamento até que o seu médico lhe diga para parar.

#### **Se tomar mais Imnovid do que deveria**

Se tomar mais Imnovid do que deveria, fale com um médico ou dirija-se imediatamente para um hospital. Leve a embalagem do medicamento consigo.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Imnovid**

No caso de se esquecer de tomar Imnovid num dia em que estava previsto tomar, tome a sua próxima cápsula à hora habitual no dia seguinte. Não aumente o número de cápsulas que toma para compensar a dose esquecida de Imnovid do dia anterior.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários graves que podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas

#### **Pare de tomar Imnovid e consulte um médico imediatamente se notar qualquer um dos seguintes efeitos secundários graves – pode precisar de tratamento médico urgente**

- Febre, dores de garganta, tosse, ou quaisquer outros sinais de infeção (devido a uma diminuição do número de glóbulos brancos, que combatem as infeções).

- Hemorragia ou formação de nódulos negros sem haver uma causa, incluindo sangrar do nariz e sangrar dos intestinos ou estômago (devido a efeitos sobre os glóbulos sanguíneos chamados 'plaquetas').
- Dores no peito, ou dor e inchaço nas pernas, especialmente na parte inferior da perna ou na barriga da perna (causados por coágulos de sangue).
- Falta de ar (devido a uma infecção grave no peito, inflamação do pulmão, insuficiência cardíaca ou um coágulo de sangue).
- Inchaço da face, lábios, língua e garganta, os quais podem causar dificuldade em respirar (devido a um tipo de reação alérgica grave chamada angioedema).

#### **Outros efeitos secundários graves menos frequentes**

- Recorrência da infecção por hepatite B, a qual pode causar o amarelecimento da pele e dos olhos, urina de cor castanha escura, dor abdominal do lado direito, febre e sentir-se enjoado ou com vômitos. Informe o seu médico imediatamente se detetar qualquer um destes sintomas.
- Certos tipos de cânceros da pele (carcinoma das células escamosas e carcinoma basocelular), os quais podem causar alterações no aspeto da sua pele ou crescimentos na sua pele. Se detetar quaisquer alterações na sua pele enquanto estiver a tomar Imnovid, informe o seu médico assim que possível.

#### **Outros efeitos secundários**

**Muito frequentes:** podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- Infecções nos pulmões.
- Uma descida no número de glóbulos vermelhos a qual pode provocar anemia que leva a cansaço e fraqueza.
- Perda de apetite.
- Dificuldade em respirar (dispneia).
- Prisão de ventre, diarreia ou náuseas.
- Espasmos musculares, dor nos ossos.
- Inchaço do corpo, incluindo inchaço dos braços ou das pernas.

**Frequentes:** podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- Hemorragia no crânio
- Infecções do nariz, seios nasais e garganta.
- Um batimento cardíaco rápido e irregular (fibrilhação auricular).
- Ataque de coração (dor no peito que alastra para os braços, pescoço e maxilares, sensação de suores e falta de ar, sentir-se enjoado ou com vômitos).
- Urticária.
- Uma descida simultânea do número de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e de plaquetas do sangue (pancitopenia). Terá mais tendência para sangrar ou fazer nódulos negros. Pode sentir-se cansado e fraco e com falta de ar. Também tem mais probabilidades de ter infecções.
- Uma infecção do sangue causada por bactérias.
- Níveis elevados de potássio no sangue, os quais podem causar um ritmo cardíaco anormal.
- Níveis baixos de sódio no sangue, os quais podem causar cansaço e confusão, contração, muscular, convulsões (ataques epiléticos) ou coma.
- Níveis elevados de ácido úrico no sangue que podem causar uma forma de artrite chamada gota.
- Sensação de confusão.
- Perda de consciência.
- Dormência, formigueiro ou sensação de queimadura na pele, dores nas mãos ou pés, tonturas, tremores.
- Sensação de rotação da cabeça, tornando difícil manter-se de pé ou mover-se normalmente.
- Vômitos.
- Erupções na pele.
- Comichão na pele.
- Insuficiência renal.
- Incapacidade de urinar.

- Dor pélvica.
- Testes hepáticos anormais.
- Zona.

**Pouco frequentes:** podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- Acidente vascular cerebral.
- Inflamação do fígado (hepatite) que pode causar comichão na pele, amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos (icterícia), fezes de cor pálida, urina de cor escura e dor abdominal.
- A decomposição das células cancerosas resulta na libertação de compostos tóxicos na corrente sanguínea (síndrome de lise tumoral). Pode causar problemas nos rins.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Imnovid**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize este medicamento se verificar quaisquer danos ou sinais de abertura da embalagem do medicamento.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Qualquer medicamento não utilizado deve ser devolvido ao farmacêutico no final do tratamento. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Imnovid**

- A substância ativa é a pomalidomida.
- Os outros componentes são o manitol, amido pré-gelatinizado e fumarato sódico de estearilo.

Innovid 1 mg cápsulas:

- Cada cápsula contém 1 mg de pomalidomida.
- O invólucro da cápsula contém: gelatina, dióxido de titânio (E171), indigotina (E132) e óxido de ferro amarelo (E172) e tinta branca e preta.
- A tinta de impressão contém: goma-laca, dióxido de titânio (E171), simeticona, propilenoglicol (E1520) e hidróxido de amónia (E527) (tinta branca) e goma-laca, óxido de ferro preto (E172), propilenoglicol (E1520) e hidróxido de amónio (E527) (tinta preta).

Innovid 2 mg cápsulas:

- Cada cápsula contém 2 mg de pomalidomida.
- O invólucro da cápsula contém: gelatina, dióxido de titânio (E171), indigotina (E132) e óxido de ferro amarelo (E172), eritrosina (E127) e tinta branca.
- A tinta de impressão contém: tinta branca - goma-laca, dióxido de titânio (E171), simeticona, propilenoglicol (E1520) e hidróxido de amónio (E527).

Imnovid 3 mg cápsulas:

- Cada cápsula contém 3 mg de pomalidomida.
- O invólucro da cápsula contém: gelatina, dióxido de titânio (E171), indigotina (E132), óxido de ferro amarelo (E172) e tinta branca.
- A tinta de impressão contém: tinta branca - goma-laca, dióxido de titânio (E171), simeticona, propilenoglicol (E1520) e hidróxido de amónio (E527).

Imnovid 4 mg cápsulas:

- Cada cápsula contém 4 mg de pomalidomida.
- O invólucro da cápsula contém: gelatina, dióxido de titânio (E171), indigotina (E132), azul brilhante FCF (E133) e tinta branca.
- A tinta de impressão contém: tinta branca - goma-laca, dióxido de titânio (E171), simeticona, propilenoglicol (E1520) e hidróxido de amónio (E527).

### **Qual o aspeto de Innovid e conteúdo da embalagem**

Imnovid 1 mg cápsulas: Tampa azul escura opaca e corpo amarelo opaco com “POML 1 mg” escrito.

Imnovid 2 mg cápsulas: Tampa azul escura opaca e corpo cor-de-laranja opaco com “POML 2 mg” escrito.

Imnovid 3 mg cápsulas: Tampa azul escura opaca e corpo verde opaco com “POML 3 mg” escrito.

Imnovid 4 mg cápsulas: Tampa azul escura opaca e corpo azul opaco com “POML 4 mg” escrito.

Cada embalagem contém 21 cápsulas.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Celgene Europe Ltd  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Reino Unido

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.