泊马度胺胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：胚胎-胎儿毒性、静脉和动脉血栓栓塞

胚胎-胎儿毒性

妊娠期间禁止使用本品。泊马度胺是沙利度胺的类似物。已知沙利度胺具有人体致畸性，可能会导致胎儿的出生缺陷或胚胎-胎儿死亡。具备生育能力的女性在开始使用本品进行治疗前应进行2次妊娠检测，且2次检测结果都必须为阴性。在治疗期间和治疗结束后4周内，均须同时使用两种避孕方法进行避孕或始终不与异性发生性关系（见【禁忌】、【注意事项】和【孕妇及哺乳妇女用药】）。

静脉和动脉血栓栓塞

有多发性骨髓瘤患者在使用本品治疗期间发生深静脉血栓（DVT）、肺栓塞（PE）、心肌梗塞和中风。推荐在治疗期间接受预防性抗血栓治疗（见【注意事项】）。

【药品名称】

通用名称：泊马度胺胶囊

英文名称：Pomalidomide Capsules

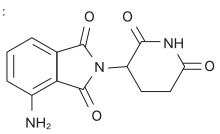
汉语拼音：Bomadu'an Jiaonang

【成份】

本品主要成份为泊马度胺。

化学名称：(RS)-4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮。

化学结构式：



分子式：$C_{13}H_{11}N_3O_4$

分子量：273.24

辅料：甘露醇、预胶化淀粉、硬脂富马酸钠和明胶空心胶囊。

【性状】

本品内容物为黄色粉末或颗粒。

【适应症】

本品与地塞米松联用，适用于既往接受过至少两种治疗（包括来那度胺和一种蛋白酶体抑制剂），且在最后一次治疗期间或治疗结束后60天内发生疾病进展的成年多发性骨髓瘤患者。

【规格】

（1）1mg　（2）4mg

【用法用量】

1、给药期妊娠检查

有生育能力的女性患者使用本品前必须妊娠检验结果阴性并采取可靠的措施避孕（见【注意事项】和【孕妇及哺乳妇女用药】）。

2、推荐剂量

本品的推荐起始剂量是4mg，每日口服1次。28天为1个疗程，每疗程的第1~21天服用，直至疾病进展。与地塞米松联用。

本品可用水送服。告知患者不要破坏，咀嚼或打开胶囊。本品可与或不与食物同服。

3、发生血液学不良反应时的剂量调整

多发性骨髓瘤患者开始接受泊马度胺治疗时，中性粒细胞绝对值应至少达到500/μL，血小板计数则至少达到50,000/μL。接受泊马度胺治疗期间若发生血液学不良反应，应按照表1调整剂量。

表1　因血液学不良反应进行剂量调整说明

毒　性	剂量调整
中性粒细胞减少	
·ANC＜500/μL或发热性中性粒细胞减少（发热≥38.5℃和ANC＜1,000 /μL）	中断本品治疗，每周检测全血细胞计数。待ANC恢复至≥500/μL，可以3mg每日一次的剂量继续治疗。
·之后再次下降＜500/μL	中断本品治疗直至ANC恢复至≥500/μL。继续治疗时，每次日剂量均较之前减少1mg*。
血小板减少	
·血小板＜25,000/μL	中断本品治疗，每周检测全血细胞计数。待血小板计数恢复＞50,000/μL，可以3mg每日一次的剂量继续治疗。
·之后再次下降<25,000/μL	中断本品治疗直至血小板计数恢复>50,000/μL。继续治疗时，每次日剂量均较之前减少1mg*。

*　若剂量调整至1mg每日一次时患者仍然不能耐受，则应永久停止服用泊马度胺。

ANC=中性粒细胞绝对值

4、发生非血液学不良反应时的剂量调整

发生血管性水肿、严重过敏反应、4级皮疹、皮肤剥脱、大疱或任何其他严重的皮肤反应，应永久停止使用泊马度胺（见【注意事项】）。

发生其他3级或4级不良反应时，应中断本品治疗，待不良反应恢复至2级或以下后，在医生的指导下继续治疗，并且每日的给药剂量应较停止用药前下调1mg。

5、与强效CYP1A2抑制剂合用

接受泊马度胺治疗时，应尽量避免同时使用强效CYP1A2抑制剂类药物，考虑选择其他替代疗法。如果无法避免与强效CYP1A2抑制剂合用，则泊马度胺的起始剂量应由4 mg减少至2 mg（见【药物相互作用】和【药代动力学】）。

6、特殊人群用药

接受血液透析的重度肾功能损害患者

在接受血液透析的当天，应在完成透析之后服用泊马度胺（见【药代动力学】）。

对于需要透析的重度肾功能损害患者，推荐的起始剂量是3mg/天（降低25%）。

肝功能损害患者

对于轻度或中度肝损害患者（Child-Pugh分级为A级或B级），推荐起始剂量是3mg/天（降低25%）。对于重度肝损害患者（Child-Pugh分级为C级），推荐给药剂量是2mg（降低50%）（见【药代动力学】）。

老年用药

老年患者无需进行剂量调整（参见【老年用药】）

儿童用药

本品在儿童患者中的安全性和有效性尚未确立。

【不良反应】

在本说明书其他章节中详细描述了以下不良反应：

·胎儿风险（见【警告】和【注意事项】）

·静脉和动脉血栓栓塞（见【警告】和【注意事项】）

·接受沙利度胺类似物与地塞米松联合方案治疗期间，同时接受帕博利珠单抗治疗将增加患者的死亡率（见【注意事项】）

·血液学毒性（见【注意事项】）

·肝毒性（见【注意事项】）

·严重皮肤反应（见【注意事项】）

·眩晕和意识模糊（见【注意事项】）

·神经病变（见【注意事项】）

·第二原发性恶性肿瘤的风险（见【注意事项】）

·肿瘤溶解综合征（见【注意事项】）

·超敏反应（见【注意事项】）

临床试验经验

由于临床试验是在各种不同条件下进行的，在一项药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一项药物的临床试验中的发生率进行比较，并且可能并不反映实践中观察到的发生率。

临床试验1的安全性数据集包括219例受试者，其中112例接受泊马度胺+低剂量地塞米松（LDD）治疗，107例接受泊马度胺单药治疗。中位治疗周期数为5。研究中67%的受试者因不良反应而中断用药，42%的受试者因不良反应而降低剂量。因不良反应终止用药的受试者比例为11%。

临床试验2的安全性数据集包括450例受试者，其中300例接受泊马度胺+低剂量地塞米松治疗，150例接受高剂量地塞米松治疗。泊马度胺+低剂量地塞米松组的中位治疗周期数为5。在泊马度胺+低剂量地塞米松组中，67%的受试者经历了给药中断，至首次给药中断时间的中位值为4.1周；27%的患者经历了剂量下调，至首次剂量下调时间的中位值为4.5周；8%的受试者因不良反应停止用药。

表2和表3总结了试验1和试验2中的不良反应状况。

表2 试验1中泊马度胺治疗组的不良反应*

	任一组发生率≥10%的不良反应		任一组发生率≥5%的3级或4级不良反应	
	泊马度胺[a] (N=107)	泊马度胺+低剂量地塞米松 (N=112)	泊马度胺 (N=107)	泊马度胺+低剂量地塞米松 (N=112)
至少发生1次不良反应的受试者人数(%)	107(100)	112(100)	98（91.6）	102（91.1）
血液和淋巴系统疾病				
中性粒细胞减少[b]	57 (53.3)	55（49.1）	51（47.7）	46（41.1）
贫血[b]	41 (38.3)	47 (42.0)	25 (23.4)	24 (21.4)
血小板减少[b]	28 (26.2)	26 (23.2)	24 (22.4)	21 (18.8)
白细胞减少	14 (13.1)	22 (19.6)	7 (6.5)	11 (9.8)
发热性中性粒细胞减少[b]	<10%	<10%	6(5.6)	3(2.7)
淋巴细胞减少	4 (3.7)	17 (15.2)	2 (1.9)	8 (7.1)
全身性疾病和给药部位反应				
疲乏和虚弱[b]	62 (57.9)	70 (62.5)	13 (12.1)	19 (17.0)
外周水肿	27 (25.2)	19 (17.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
发热[b]	25 (23.4)	36 (32.1)	<5%	<5%
寒战	11 (10.3)	14 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃肠道疾病				
恶心[b]	39 (36.4)	27 (24.1)	<5%	<5%
便秘[b]	38 (35.5)	41 (36.6)	<5%	<5%
腹泻	37 (34.6)	40 (35.7)	<5%	<5%
呕吐[b]	15 (14.0)	16 (14.3)	<5%	0 (0.0)
肌肉骨骼和结缔组织疾病				
背痛[b]	37 (34.6)	36 (32.1)	15 (14.0)	11 (9.8)
肌肉骨骼胸痛	25 (23.4)	22 (19.6)	<5%	0 (0.0)
肌肉痉挛	23 (21.5)	22 (19.6)	<5%	<5%
关节痛	18 (16.8)	17 (15.2)	<5%	<5%
肌无力	15 (14.0)	15 (13.4)	6 (5.6)	4 (3.6)
骨痛	13 (12.1)	8 (7.1)	<5%	<5%
肌肉骨骼痛	13 (12.1)	19 (17.0)	<5%	<5%
肢体疼痛	8 (7.5)	16 (14.3)	0 (0.0)	<5%
感染和侵染				
上呼吸道感染	40 (37.4)	32 (28.6)	<5%	<5%
肺炎[b]	30 (28.0)	38 (33.9)	21 (19.6)	32 (28.6)
泌尿道感染[b]	11 (10.3)	19 (17.0)	2 (1.9)	10 (8.9)
败血症[b]	<10%	<10%	6 (5.6)	5 (4.5)
代谢和营养类疾病				
食欲减退	25 (23.4)	21 (18.8)	<5%	0 (0.0)
高钙血症[b]	23 (21.5)	13 (11.6)	11 (10.3)	1 (0.9)
低钾血症	13 (12.1)	13 (11.6)	<5%	<5%
高血糖	12 (11.2)	17 (15.2)	<5%	<5%
低钠血症	12 (11.2)	14 (12.5)	<5%	<5%
脱水[b]	<10%	<10%	5 (4.7)	6 (5.4)
低钙血症	6 (5.6)	13 (11.6)	0 (0.0)	<5%
呼吸、胸和纵膈疾病				
呼吸困难[b]	38 (35.5)	50 (44.6)	8 (7.5)	14 (12.5)
咳嗽	18 (16.8)	25 (22.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	18 (16.8)	12 (10.7)	<5%	0 (0.0)
排痰性咳嗽	10(9.3)	14(12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口咽痛	6 (5.6)	12 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
神经系统疾病				
头晕	24 (22.4)	20 (17.9)	<5%	<5%
周围神经病变	23 (21.5)	20 (17.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
头痛	16 (15.0)	15 (13.4)	0 (0.0)	<5%
震颤	11 (10.3)	15 (13.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮肤和皮下组织疾病				
皮疹	22 (20.6)	18 (16.1)	0 (0.0)	<5%
瘙痒	16 (15.0)	10 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮肤干燥	10 (9.3)	12 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗	8 (7.5)	18 (16.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
夜间盗汗	5(4.7)	14(12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
各种检查				
血肌酐增加[b]	20 (18.7)	11 (9.8)	6 (5.6)	3 (2.7)
体重减轻	16 (15.0)	10 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重增加	1 (0.9)	12 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神疾病				
焦虑	14 (13.1)	8 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
意识模糊[b]	13 (12.1)	15 (13.4)	6 (5.6)	3 (2.7)
失眠	7 (6.5)	18 (16.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
肾脏和泌尿系统疾病				
肾功能衰竭[b]	16 (15.0)	11 (9.8)	9 (8.4)	8 (7.1)

* 未考虑泊马度胺相关性对于不良反应的贡献

[a]泊马度胺单药组包括所有随机至单药组用药受试者；治疗过程中61/107的受试者加用了地塞米松。

[b]任何给药方案中含泊马度胺的治疗组中至少有2名受试者报告的严重不良反应。

数据截止日期：2013.03.01

表3 试验2中的不良反应

	所有不良反应（泊马度胺+低剂量地塞米松治疗组中发生率≥5%，或比高剂量地塞米松组发生率高至少2%）		3级或4级不良反应（泊马度胺+低剂量地塞米松治疗组中发生率≥1%，或比高剂量地塞米松组发生率高至少1%）	
	泊马度胺+低剂量地塞米松 (N=300)	高剂量地塞米松 (N=150)	泊马度胺+低剂量地塞米松 (N=300)	高剂量地塞米松 (N=150)
至少发生1次不良反应的受试者人数(%)	297(99.0)	149(99.3)	259(86.3)	127(84.7)
血液和淋巴系统疾病				
中性粒细胞减少[b]	154 (51.3)	31(20.7)	145(48.3)	24(16.0)
血小板减少	89(29.7)[a]	44(29.3)[a]	66(22.0)[a]	39(26.0)[a]
白细胞减少	38(12.7)	8(5.3)	27(9.0)	5(3.3)
发热性中性粒细胞减少[b]	28(9.3)	0(0.0)	28(9.3)	0(0.0)
全身性疾病和给药部位反应				
疲劳和乏力	140(46.7)	64(42.7)	26(8.7)[a]	18(12.0)[a]
发热[b]	80(26.7)	35(23.3)	9(3.0)[a]	7(4.7)[a]
外周水肿	52(17.3)	17(11.3)	4(1.3)[a]	3(2.0)[a]
疼痛	11(3.7)[a]	3(2.0)[a]	5(1.7)	1(0.7)
感染和侵染				
上呼吸道感染[b]	93(31.0)	19(12.7)	9(3.0)	1(0.7)
肺炎[b]	58(19.3)	20(13.3)	47(15.7)	15(10.0)
合并中性粒细胞减少的败血症[b]	3(1.0)[a]	0(0.0)[a]	3(1.0)	0(0.0)
肠胃疾病				
腹泻	66(22.0)	28(18.7)	3(1.0)[a]	2(1.3)[a]
便秘	65(21.7)	22(14.7)	7(2.3)	0(0.0)
恶心	45(15.0)	17(11.3)	3(1.0)[a]	2(1.3)
呕吐	23(7.7)	6(4.0)	3(1.0)	0(0.0)
肌肉骨骼和结缔组织疾病				
背痛[b]	59(19.7)	24(16.0)	15(5.0)	6(4.0)
骨痛[b]	54(18.0)	21(14.0)	22(7.3)	7(4.7)
肌肉痉挛	46(15.3)	11(7.3)	1(0.3)[a]	1(0.7)[a]
关节痛	26(8.7)	7(4.7)	2(0.7)[a]	1(0.7)[a]
肢体疼痛	20(6.7)[a]	9(6.0)[a]	6(2.0)	0 (0.0)
呼吸，胸和纵膈疾病				
呼吸困难[b]	76(25.3)	25(16.7)	17(5.7)	7(4.7)
咳嗽	60(20.0)	15(10.0)	2(0.7)[a]	1(0.7)[a]
慢性阻塞性病炎[b]	5(1.7)[a]	0(0.0)[a]	4(1.3)	0(0.0)
神经系统疾病				
周围神经病变	52(17.3)	18(12.0)	5(1.7)[a]	2(1.3)[a]
头晕	37(17.3)	14(9.3)	4(1.3)[a]	2(1.3)[a]
头痛	23(7.7)	8(5.3)	1(0.3)[a]	0(0.0)[a]
震颤	17(5.7)	2(1.3)	2(0.7)[a]	0(0.0)[a]
意识水平低下	5(1.7) [a]	0(0.0)[a]	3(1.0)	0 (0.0)
代谢和营养类疾病				
食欲不振	38 (12.7)	12(8.0)	3(1.0)[a]	2(1.3)[a]
低血钾	28(9.3)[a]	12(8.0)[a]	12(4.0)	4(2.7)
低血钙	12(4.0)[a]	9(6.0)[a]	5(1.7)	1(0.7)
皮肤和皮下组织障碍				
皮疹	23(7.7)	2(1.3)	3(1.0)	0(0.0)
瘙痒	22(7.3)	5(3.3)	0(0.0)[a]	0(0.0)[a]
多汗	15(5.0)	1(0.7)	0(0.0)[a]	0(0.0)[a]
各种检查				
中性粒细胞减少	15(5.0)	1(0.7)	14(4.7)	1(0.7)
血小板减少	10(3.3)[a]	3(2.0)[a]	8(2.7)	2(1.3)
白细胞减少	8(2.7)[a]	1(0.7)[a]	8(2.7)	0(0.0)
丙氨酸氨基转移酶水平升高	7(2.3)[a]	2(1.3)[a]	5(1.7)	0(0.0)
天冬氨酸氨基转移酶水平升高	4(1.3)[a]	2(1.3)[a]	3(1.0)	0(0.0)
淋巴细胞减少	3(1.0)[a]	1(0.7)[a]	3(1.0)	0(0.0)
肾脏和泌尿系统疾病				
肾功能衰竭	31(10.3)[a]	18(12.0)[a]	19(6.3)	8(5.3)
损伤、中毒及手术并发症				
股骨骨折[b]	5(1.7)[a]	1(0.7)[a]	5(1.7)	1(0.7)
生殖系统及乳房疾病				
盆腔疼痛	6(2.0)[a]	3(2.0)[a]	4(1.3)	0(0.0)

a这类事件的发生率并没有达到可认为是泊马度胺不良反应的标准（包括所有的不良反应，或者3级或4级不良反应）。

b泊马度胺+低剂量地塞米松治疗组中至少出现了3例严重不良反应，并且比高剂量地塞米松组至少高1%。

数据截止日期：2013.03.01

其他不良反应

以下事件在多发性骨髓瘤患者使用泊马度胺治疗期间有所报告，在上文中未被加以描述，但被认为属于重要不良反应：

·**心脏疾病：**心肌梗死，房颤，心绞痛，充血性心力衰竭。

·**耳和迷路疾病：**眩晕。

·**肠胃疾病：**腹痛。

·**全身性疾病和给药部位反应：**全身性健康状况恶化，非心源性胸痛，多器官功能衰竭。

·**肝胆疾病：**高胆红素血症。

·**感染和侵染：**肺囊虫肺炎，呼吸道合胞病毒感染，合并中性粒细胞减少的败血症，菌血症，呼吸道合胞病毒肺炎，蜂窝组织炎，尿脓毒病，感染性休克，假膜性肠炎，肺炎链球菌，大叶性肺炎，病毒感染，肺部感染。

·**各类检查：**丙氨酸氨基转移酶水平升高，血红蛋白水平减少。

·**损伤、中毒及操作相关并发症：**摔倒，压缩性骨折，脊柱压迫骨折。

·**代谢和营养类疾病：**高钾血症，生长迟缓。

·**神经系统疾病：**意识水平低下，晕厥。

·**精神疾病：**精神状态改变。

·**肾脏和泌尿系统疾病：**尿潴留，低钠血症。

·**生殖系统和乳腺疾病：**盆腔疼痛。

·**呼吸、胸和纵隔疾病：**间质性肺病，肺栓塞，呼吸衰竭，支气管痉挛。

·**血管疾病：**低血压。

上市后经验

以下不良反应在泊马度胺被批准使用后的临床应用过程中得到确认。由于这些不良反应是由不确定样本量的患者自发报告的，因此不能估算出可靠的发生率，或准确判断与药物暴露之间的相关性。

·**血液和淋巴系统疾病：**全血细胞减少症。

·**内分泌系统疾病：**甲状腺功能减退，甲状腺功能亢进。

· **胃肠疾病：**胃肠道出血。

· **肝胆疾病：**肝功能衰竭（包括致死性事件），肝酶升高。

· **免疫系统疾病：**过敏反应（如血管性水肿，严重过敏反应，荨麻疹），实体器官移植排斥反应。

· **感染和侵染：**乙型肝炎病毒再激活，带状疱疹。

· **恶性、良性及性质不明（包括囊肿和息肉）肿瘤：**肿瘤溶解综合征，基底细胞癌和皮肤鳞状细胞癌。

· **皮肤和皮下组织疾病：**史蒂文斯-约翰逊综合征，中毒性表皮坏死松解症，伴嗜酸粒细胞增多和全身症状的药物反应（DRESS）。

【禁忌】

妊娠

孕妇禁用本品。本品用于妊娠女性可能对胎儿产生危害（见**【注意事项】**和**【孕妇及哺乳妇女用药】**）。泊马度胺是沙利度胺类似物，在大鼠和兔的器官形成期用药，有致畸胎作用。如患者在服药期间怀孕，应令其对胎儿所面临的潜在危害充分知情。

超敏反应

对泊马度胺或任何辅料有过敏反应史的患者禁用本品（见**【注意事项】**）。

【注意事项】

1、胚胎-胎儿毒性

泊马度胺是沙利度胺类似物，妊娠期间请勿使用本品。已知沙利度胺具有人体致畸性，可能会导致胎儿的出生缺陷或胚胎-胎儿死亡（见**【孕妇及哺乳妇女用药】**）。本品的处方应该接受严格的管理。

有生育能力的妇女

具有潜在生育能力的女性在开始泊马度胺治疗之前至少4周内、泊马度胺治疗期间、暂停给药期间、和完成治疗后至少4周内，应该避免怀孕。

女性患者必须承诺，在开始本品治疗前4周、治疗期间、暂停给药期间和终止治疗后4周内，均须同时使用两种可靠的方法避孕，或绝对不与异性发生性关系。

治疗前必须获得两次妊娠检验的结果且结果为阴性。妊娠检验要求：用药前10-14天内进行第一次检验，用药前24小时内进行第二次检验，用药后第1个月每周检验一次，之后月经规则妇女每月一次，不规则妇女每2周一次。

男性

用药患者的精液中可检测到泊马度胺。因此，即便已经成功进行输精管结扎的男性患者，服用本品期间及停用本品后4周内与有生育能力的妇女性接触时必须一直使用橡胶或合成避孕套。服用本品的男性患者不得捐精。

献血

患者在服用本品期间及停用本品后1个月内不得献血，因为血液可能用于妊娠妇女，而胎儿不应暴露于本品。

2、 泊马度胺妊娠预防计划

为最大程度地降低与服用本品相关的风险，特别是胎儿暴露，必须在一项妊娠预防项目（PPP）的风险管理计划（RMP）的指导下方能对本品开具处方。

该RMP有以下强制要求：

• 针对处方医生与患者的培训信息

• 有控制的药物发放系统

• 正大天晴药业集团股份有限公司对RMP有效性的随访评估

该风险管理计划将服用本品的患者分为不同风险人群：

- 有怀孕可能的女性（WCBP）
- 无怀孕可能的女性
- 男性

<u>无怀孕可能的女性判定标准</u>

下述女性被认为是没有怀孕可能且不需要进行妊娠检测或接受避孕的咨询。

• 已接受子宫切除术或双侧卵巢切除术的女性。

• 女性已自然绝经（但癌症治疗后闭经者不能排除怀孕可能）至少持续24个月（即在此之前连续24个月中的任何时候都未再有过月经）。

如果主治医生不确定某女性患者是否符合无怀孕可能的女性的判定标准，则建议咨询妇科医生的意见。

有怀孕可能的女性禁用本品，除非符合以下所有条件：

• 患者须知晓该药对胎儿的预期致畸风险。

• 患者须知晓在开始治疗前4周直至整个治疗期间、在给药中断期间以及治疗结束后至少4周内，都需要不间断的实施有效的避孕措施。

• 即使有可能怀孕的女性出现闭经，也必须遵循有效避孕的所有建议。

• 患者应有能力遵循有效的避孕措施。

• 患者已被告知并知晓妊娠的可能后果，且如发现有妊娠风险需立即咨询医师。

• 患者须知晓在因妊娠检测结果阴性而获得泊马度胺后，需立即开始治疗。

• 患者须知晓每4周一次的妊娠检测的必要性，并按时接受检测，已确认接受过输卵管结扎者除外。

• 患者声明其已知晓使用泊马度胺可能出现的风险和必须注意的事项。

为最大程度地减少本品治疗时发生怀孕的风险，对每个风险类型的人群有不同的要求。

要求所有的患者都必须履行正大天晴药业集团股份有限公司的风险管理计划（RMP）以预防怀孕的发生，除非有可靠的证据证明患者没有怀孕的可能。

3、静脉和动脉血栓栓塞

在接受泊马度胺治疗的患者中观察到静脉血栓栓塞事件（深静脉血栓和肺栓塞）和动脉血栓栓塞事件（心肌梗塞和中风）。在临床试验2中，要求所有受试者接受预防或抗血栓治疗；泊马度胺及低剂量地塞米松治疗组中8.0%的受试者和高剂量的地塞米松组中3.3%的受试者发生了血栓事件。泊马度胺及低剂量地塞米松治疗组中4.7%的受试者和高剂量的地塞米松组中1.3%的受试者发生了静脉血栓栓塞（VTE。动脉血栓栓塞事件包括动脉血栓栓塞、缺血性脑血管病及缺血性心脏病。泊马度胺及低剂量地塞米松治疗组中3.0%的受试者和高剂量的地塞米松组中1.3%的受试者发生了动脉血栓栓塞。

对于有已知风险因素（包括血栓史）的病人，发生静脉和动脉血栓栓塞事件的风险更高。推荐进行血栓的预防治疗，应基于对患者潜在风险因素的评估选择治疗方案。

4、接受沙利度胺类似物与地塞米松联合方案治疗期间，同时接受帕博利珠单抗治疗将增加发生骨髓瘤患者的死亡率

在两项多发性骨髓瘤患者的随机临床试验中，将帕博利珠单抗与沙利度胺类似物及地塞米松联用（PD-1或PD-L1抗体的超适应症使用），导致患者死亡率增加。在管理良好的临床试验以外，不建议在使用PD-1或PD-L1阻断抗体的同时，联合沙利度胺类似物加地塞米松治疗多发性骨髓瘤患者。

5、血液学毒性

在临床试验1和2中，接受泊马度胺联合低剂量地塞米松治疗的受试者中，最常见的3/4级不良反应是中性粒细胞减少症，其次是贫血和血小板减少症。在这两个临床试验中，51%的受试者报告有不同等级的中性粒细胞减少症。3/4级中性粒细胞减少的发生率为46%。发热性中性粒细胞减少发生率为8%。

治疗期间监测血液学毒性，特别是中性粒细胞减少。最初的8周每周监测一次全血细胞计数，之后每月一次。患者可能需要暂缓用药和/或调整剂量（见【用法用量】）。

6、肝毒性

接受泊马度胺治疗的患者中报告过肝脏衰竭甚至致死性事件。丙氨酸氨基转移酶和胆红素升高也在接受泊马度胺治疗的患者中出现。必须每月对肝功能进行监测。根据肝酶的水平评估是否需要停止用药。待其值返回到正常水平，可以考虑降低药物剂量继续治疗。

7、严重的皮肤反应

已报告过严重的皮肤反应，包括史蒂文斯-约翰逊综合征（SJS）、中毒性表皮坏死松解（TEN），以及伴有嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药物反应（DRESS）。DRESS可能出现皮肤反应（例如皮疹或剥脱性皮炎），嗜酸性粒细胞增多，发烧和/或淋巴结病，并伴有全身性并发症，例如肝炎、肾炎、肺炎、心肌炎和/或心包炎。这些反应可能是致命的。发生2-3级皮疹时需中断或停用泊马度胺。对于4级皮疹、剥脱性或大疱性皮疹或其他严重的皮肤反应，例如SJS，TEN或DRESS，应永久停止用药（见【用法用量】）。

8、眩晕和意识模糊

临床试验1及2中，接受泊马度胺联合低剂量地塞米松治疗的受试者中，14%发生眩晕，7%发生意识模糊，1%发生3级或4级眩晕，3%发生3级或4级意识模糊。指导患者如何避免在眩晕或意识模糊可能导致不良后果的情形中发生类似情况。在没有充分医学建议下，不要服用可能导致眩晕或意识模糊的其他药物。

9、神经病变

临床试验1及2中，接受泊马度胺联合低剂量的地塞米松治疗的受试者中，18%发生神经病变，约12%发生周围神经病变。在试验2中，2%的受试者出现3级神经病变。2项试验中均没有4级神经病变不良反应报道。

10、第二原发恶性肿瘤的风险

在接受泊马度胺作为研究性治疗的非多发性骨髓瘤患者中，已报道了急性髓系白血病的病例。

11、肿瘤溶解综合征

接受泊马度胺治疗的患者可能发生肿瘤溶解综合征（TLS）。在治疗前具有高肿瘤负荷的患者发生TLS风险更高。这些患者需要被密切监视，并采取适当的预防措施。

12、超敏反应

曾有接受泊马度胺治疗的患者报告过超敏反应，包括血管性水肿、严重过敏反应。发生血管性水肿或严重过敏反应的患者应永久停止用药（见【用法用量】）。

【孕妇及哺乳妇女用药】

妊娠

基于作用机制（见【药理毒理】）和动物研究的发现，怀孕女性使用泊马度胺会导致胚胎-胎儿损害，因此在怀孕期间禁止使用泊马度胺（见【警告】、【禁忌】和【注意事项】）。

本品是沙利度胺类似物。沙利度胺是一种人体致畸剂，高频诱发严重和危及生命的出生缺陷如无肢（没有四肢）、海豹肢（短肢）、骨不可塑性、骨骼缺失、外耳畸形（包括无耳、小耳廓、外耳道变小或没有）、面瘫、眼部异常（无眼、小眼）和先天性心脏缺陷。还有资料证实这类产品可导致消化道、尿道和生殖器畸形，约40%的婴儿出生时或出生后短时间内死亡。

给予妊娠家兔及大鼠后，泊马度胺能穿透胎盘（见【药理毒理】），对器官形成期间大鼠和兔都有致畸作用。如妊娠期间使用本药或服用本品时患者妊娠，应令患者对药物给胎儿带来的潜在危害充分知情。

治疗期发生妊娠，需立即停止用药，并将患者介绍给对药物生殖毒性经验丰富的妇产科医生做进一步评估和咨询。

妊娠试验

妊娠期间使用本品可能伤害胎儿（见【孕妇及哺乳妇女用药】）。建议有生育能力的妇女需要在使用本品前4周内、治疗期间、暂停治疗期间及完成治疗后至少4周内必须避孕。

有生育能力的妇女使用本品前必须有2次妊娠检验阴性的结果。第1次应在用药前10-14天内进行，第2次在用药前24小时内进行。一旦治疗开始，治疗期间以及用药暂停期间，有生育能力的妇女在用药开始后的最初4周，应每周进行一次妊娠检验。之后，月经规则妇女每月一次进行一次妊娠检测；月经不规则的女性患者则应每2周检查一次妊娠状态。如果患者月经推迟或经期出血异常，患者应进行妊娠检验和咨询。在此评估期间必须停止本品治疗。

避孕

女性

有生育能力的妇女必须决定，是持续放弃与异性性接触，还是同时采取两种可靠的避孕措施。两种可靠的避孕措施包括：一种高效避孕措施，包括输卵管结扎、宫内避孕器、激素（避孕丸，针、贴剂、阴道环或埋植剂）或伴侣输精管结扎；以及另外一种有效避孕方法，包括男性用橡胶或合成避孕套、隔膜或宫颈帽。避孕必须从使用本品治疗前4周开始，治疗期间，剂量暂停期间和治疗终止后4周。除非行子宫切除，否则即使有不孕不育史也需要进行有效避孕。必要时，应该为有生育能力的妇女提供避孕方案的咨询途径。

男性

用药患者的精液中可检测到本品。因此，男性患者在服用本品期间及停用本品后28天内与有生育能力的妇女性接触时，必须一直使用橡胶或合成避孕套，即便他们成功进行输精管结扎。服用本品的男性患者不得捐精。

哺乳期妇女

尚不确定泊马度胺是否通过乳汁分泌。哺乳大鼠乳汁分泌泊马度胺（见【药理毒理】）。因为许多药物经人乳汁分泌，同时考虑到哺乳期婴儿可能对泊马度胺产生不良反应，建议妇女在接受泊马度胺治疗期间不要母乳喂养婴儿。

生育力

根据动物研究的发现，男性患者的生育力可能因为接受泊马度胺治疗收到负面影响（见【药理毒理】）。

【儿童用药】

本品对儿童的安全性和有效性尚未确定。

【老年用药】

泊马度胺临床研究的所有受试者中，年龄为65岁及以上者占44%，75岁及以上者占10%。观察显示，老年患者和较年轻患者间总体有效性没有差别。在临床研究中，65岁或以上的患者发生肺炎的可能性比低年龄患者高。

【药物相互作用】

泊马度胺主要经CYP1A2和CYP3A代谢，也是P-糖蛋白（P-gp）的底物。

<u>CYP1A2抑制剂：</u>

在健康受试者体内，与强效CYP1A2抑制剂氟伏沙明联用时，泊马度胺的C_{max}和AUC分别增加24%和125%（见【药代动力学】）。暴露量的增加也增加了相关中毒的风险。避免与强效CYP1A2抑制剂联合用药，如环丙沙星，氟伏沙明。（见**【用法用量】**和**【药代动力学】**）。如果必须联用，请降低泊马度胺的给药剂量（见**【用法用量】**）。

<u>CYP1A2诱导剂：</u>

尚未对泊马度胺和CYP1A2诱导剂联用进行研究，可能导致泊马度胺的暴露量下降。

【药物过量】

没有获得过量使用本品治疗的特殊信息，血液透析可以清除循环系统中的泊马度胺。

【药理毒理】

药理作用

泊马度胺为沙利度胺的类似物，具有免疫调节、抗血管生成和抗肿瘤作用。泊马度胺的细胞活性是通过其靶点cereblon（cullin-ring E3泛素连接酶复合物组分）介导的。体外试验中，在药物存在的情况下，底物蛋白（包括Aiolos和Ikaros）被泛素化并随后被降解，导致直接的细胞毒性和免疫调节作用。在体外细胞试验中，泊马度胺抑制血液肿瘤细胞增殖并诱导其凋亡。此外，泊马度胺抑制对来那度胺耐药的多发性骨髓瘤细胞系的增殖；与地塞米松联用可协同诱导对来那度胺敏感或耐药的肿瘤细胞凋亡。泊马度胺增强T细胞和自然杀伤细胞（NK）介导的免疫反应，并抑制单核细胞产生促炎性细胞因子（如TNF-α和IL-6）。泊马度胺在小鼠肿瘤模型和体外脐带模型中可见抗血管生成活性。

毒理研究

遗传毒性

泊马度胺Ames试验、人外周血淋巴细胞体外试验和大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中，泊马度胺给药剂量为25-1000mg/kg/天，给药雄性大鼠分别与未给药或给药雌性大鼠交配。当给药雄性大鼠与给药雌性交配，所有剂量组均可见着床后丢失增加，平均活胎数减少。该试验中最低剂量下的暴露量（AUC）约为临床推荐人用剂量4mg/天暴露量的100倍。当给药雄性大鼠与未给药雌性大鼠交配，所有子宫参数与对照组相当。基于这些结果，认为上述影响与雌性大鼠给药相关。

大鼠、兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，泊马度胺可见致畸作用。大鼠试验中，妊娠动物经口给予泊马度胺25-1000mg/kg/天，所有剂量组均可见膀胱畸形或缺失，甲状腺缺失，腰椎、胸椎（椎弓、中央拱、髓弓）融合或移位；未见母体毒性；最低剂量的暴露量（AUC）约相当于临床推荐剂量4mg/天暴露量的85倍；其它胚胎-胎仔毒性包括重吸收增加导致活胎数减少。兔试验中，妊娠动物经口给予泊马度胺10-250mg/kg/天，所有剂量组均可见心脏畸形（如室间隔缺失），其中250mg/天剂量组心脏畸形显著增加；250mg/kg/天剂量组其它畸形包括肢体异常（前、后肢折叠或扭曲，足趾断离或缺失）、相关骨骼畸形（掌部未骨化、掌和趾畸形、足趾缺失、趾未骨化、胫骨短小或未骨化或弯曲）、侧脑室轻度扩张、右锁骨下动脉异位、肺中叶缺失、低位肾、肝形态学改变、骨盆未骨化或不完全骨化、多余胸肋骨增加、附骨骨化水平降低；10mg/kg/天剂量组可见胎仔心脏异常，未见母体毒性，该剂量的暴露量（AUC）相当于临床推荐剂量4mg/天暴露量；其它胚胎-胎仔毒性包括重吸收。

兔妊娠第7天至第20天经口给予泊马度胺，各剂量组（5-250mg/kg/天）胎仔中泊马度胺血药浓度约为母体峰浓度的50%，提示泊马度胺可透过胎盘。

产后14天哺乳大鼠经口单次给予泊马度胺后，泊马度胺可分泌至乳汁，乳汁/血浆比为0.63-1.46。

致癌性

尚未开展泊马度胺致癌性研究。在猴重复给药9个月毒性试验中，给予泊马度胺1mg/kg（暴露量约为临床推荐人用剂量4mg/天暴露量的15倍）有1/12只猴出现急性髓性白血病。

【药代动力学】

在单独接受泊马度胺4mg/天或联用地塞米松的多发性骨髓瘤患者中，泊马度胺稳态药物暴露的特征为AUC=860ng·hr/mL（CV%=37%）和C_{max}=75 ng/mL（CV% = 32%）。

吸收

多发性骨髓瘤患者单次口服泊马度胺后2到3小时达最大血药浓度（C_{max}）。

<u>食物影响</u>

在健康受试者中，泊马度胺与高脂性食物（大约占总热量的50%）、高热量食物（大约800-1000卡路里）（一餐中的蛋白质、糖类、脂肪分别大约含有150、250、500-600卡路里热量）同服，可能导致泊马度胺的T_{max}延后2.5h，使C_{max}和AUC分别降低27%和8%。

分布

稳态时，多发性骨髓瘤患者泊马度胺平均表观分布容积（Vd/F）在62~138 L之间。

健康受试者每天1次口服2mg泊马度胺，第4天用药4小时（~T_{max}）后，精液中药物浓度约为血液中浓度的67%。

人血浆蛋白结合率范围在12%~44%间，没有浓度依赖性。泊马度胺是一种P-gp底物。

消除

泊马度胺在多发性骨髓瘤患者中的总体清除率（CL/F）均值为7-10L/h。泊马度胺中位血浆消除半衰期在健康受试者中约为9.5小时，在多发性骨髓瘤患者中约7.5小时。

代谢

泊马度胺主要在肝脏中通过CYP1A2和CYP3A4酶代谢。在体外实验中，观测到少量的泊马度胺通过 CYP2C19和CYP2D6酶代谢。

排泄

健康受试者单次口服[^{14}C]-泊马度胺后，在尿液和粪便中分别检测到放射剂量的73%和15%，约2%和8%的放射剂量以原型泊马度胺通过尿液和粪便消除。

特殊人群

年龄（61-85岁）、性别、种族对泊马度胺的暴露量没有直接影响。在儿童患者体内的药代动力学是未知的。

肾功能损害者：与肾功能正常（CrCL≥60mL/min）患者相比，中度（30mL/min≤CrCL<60mL/min）或者严重（15mL/min≤CrCL<30mL/min）肾功能损害患者中，泊马度胺的药动学参数没有明显影响。在非透析日，需要透析的肾功能损害患者（CrCL<30mL/min需要透析）泊马度胺平均暴露量（AUC）提高了38%；而末期肾病患者（CrCL<15mL/min）则提高了40%。对于需要透析的肾功能损害患者，估计透析清除率大约12L/h，明显高于泊马度胺的全身清除率，表明透析可能导致泊马度胺从血液中的清除。

肝功能损害者：在由Child-Pugh标准定义的轻度，中度或严重肝功能损害患者体内的平均暴露量AUC分别提高了51%、58%以及72%。

药物-药物相互作用

泊马度胺与以下药物联用并不能增加泊马度胺在临床上的显著暴露量：酮康唑（强CYP3A4和P-gp抑制剂），卡马西平（强CYP3A4诱导剂），地塞米松（轻度到中度CYP3A4诱导剂）。尚没有泊马度胺与CYP1A2诱导剂联用的研究。

CYP1A2抑制剂：在健康受试者中，与单独服用泊马度胺相比，泊马度胺与氟伏沙明（强CYP1A2抑制剂）同服会导致泊马度胺的平均（90%置信区间）暴露量提高125%（98%到157%）。同时服用泊马度胺，氟伏沙明以及酮康唑（强CYP3A4和P-gp抑制剂）会导致泊马度胺的平均暴露量提高146%（126%到167%）。表明CYP1A2抑制剂可以提高泊马度胺暴露量（见【用法用量】和【药物相互作用】）。

强CYP3A4和P-gp抑制剂：16名男性健康受试者中，与单独服用泊马度胺相比，与酮康唑（强CYP3A4 and P-gp抑制剂）联用可以使泊马度胺的AUC提高19%。

<u>诱导泊马度胺代谢的药物</u>

强CYP1A2诱导剂：泊马度胺与CYP1A2诱导剂联合使用尚未研究，可能会减少泊马度胺暴露。

强CYP3A4诱导剂：16名男性健康受试者中，相比于单独使用泊马度胺，与卡马西平联用会导致泊马度胺的AUC在90%的置信区间[13%-27%]降低20%。

地塞米松：在多发性骨髓瘤患者中，与单独使用泊马度胺相比，多剂量4mg泊马度胺与20mg至40mg地塞米松（一种弱至中度CYP3A4诱导剂）联合给药，多发性骨髓瘤患者中泊马度胺的药代动力学无影响。

吸烟：与13名不吸烟健康男性受试者相比，14名健康吸烟男性（每天25根，持续10天）单独给药4mg泊马度胺后，C_{max}提高了14%，AUC提高了32%。

<u>体外研究</u>

体外研究中，泊马度胺不抑制或诱导CYP450酶或任何转运蛋白。

心脏电生理学研究

在一项随机双盲、交叉设计的单中心临床试验（N=72）中对泊马度胺对QTc间期的潜在延长作用进行了研究。受试者随机接受泊马度胺4mg、泊马度胺20mg、安慰剂或莫西沙星400mg（阳性对照）给药。未发现泊马度胺4mg/20mg具有显著延长QTc间期的作用。

【贮藏】

密封，30℃以下保存。

【包装】

双铝包装（聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片和药用铝箔）。

7粒/板，1板/盒，2板/盒，3板/盒。

【有效期】

30个月

【执行标准】国家药品监督管理局标准YBH12112020。

【批准文号】（1）1mg：国药准字H20203572；

（2）4mg：国药准字H20203573。

【上市许可持有人】

名　　称：正大天晴药业集团股份有限公司

注册地址：江苏省连云港市郁州南路369号

邮政编码：222062

联系方式：0518-85804002　4007885028

传　　真：0518-85806524

网　　址：http://www.cttq.com

【生产企业】

企业名称：正大天晴药业集团股份有限公司

生产地址：连云港市新浦区巨龙北路8号

邮政编码：222006

联系方式：0518-85804002　4007885028

传　　真：0518-85806524

网　　址：http://www.cttq.com

正大天晴药业集团