

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изиска да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imnovid 1 mg твърди капсули
Imnovid 2 mg твърди капсули
Imnovid 3 mg твърди капсули
Imnovid 4 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Imnovid 1 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 1 mg помалидомид (pomalidomide).

Imnovid 2 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 2 mg помалидомид (pomalidomide).

Imnovid 3 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 3 mg помалидомид (pomalidomide).

Imnovid 4 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 4 mg помалидомид (pomalidomide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Imnovid 1 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула размер 3 с тъмносиньо непрозрачно капаче и жълто матово тяло, с надпис „POML” с бяло мастило и „1 mg” с черно мастило.

Imnovid 2 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула размер 1 с тъмносиньо непрозрачно капаче и оранжево матово тяло, с надпис „POML 2 mg” с бяло мастило.

Imnovid 3 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула размер 1 с тъмносиньо непрозрачно капаче и зелено матово тяло, с надпис „POML 3 mg” с бяло мастило.

Innovid 4 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула размер 1 с тъмносиньо непрозрачно капаче и синьо матово тяло, с надпис „POML 4 mg” с бяло мастило.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Innovid, в комбинация с бортезомиб и дексаметазон, е показан при лечение на възрастни пациенти с мултиплен миелом, които са получили поне една предварителна схема на лечение, включваща леналидомид.

Innovid, в комбинация с дексаметазон, е показан при лечение на възрастни пациенти с рецидивиран и рефрактерен мултиплен миелом, които са получили поне две предварителни схеми на лечение, включващи и леналидомид, и бортезомиб, и са показали прогресия на заболяването при последната терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и проследявано под наблюдението на лекари с опит в лечението на мултиплен миелом.

Прилагането продължава или се променя според клиничните и лабораторните резултати (вж. точка 4.4).

Дозировка

Помалидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон

Препоръчителната начална доза помалидомид е 4 mg, приемана перорално веднъж дневно в Дни 1 до 14 от повтарящи се 21-дневни цикли.

Помалидомид се прилага в комбинация с бортезомиб и дексаметазон, както е показано в Таблица 1.

Препоръчителната начална доза бортезомиб е 1,3 mg/m² интравенозно или подкожно веднъж дневно в дните посочени в Таблица 1. Препоръчителната доза дексаметазон е 20 mg, приемана перорално веднъж дневно в дните, посочени в Таблица 1.

Лечението с помалидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон трябва да се прилага до прогресия на заболяването или до възникване на неприемлива токсичност.

Таблица 1. Препоръчителна схема на прилагане за помалидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон

Цикъл 1-8	Ден (от 21-дневен цикъл)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Помалидомид (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Бортезомиб (1,3 mg/m ²)	•			•				•			•										
Дексаметазон (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									
След цикъл 9	Ден (от 21-дневен цикъл)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Помалидомид (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Бортезомиб (1,3 mg/m ²)	•							•													
Дексаметазон (20 mg) *	•	•						•	•												

* За пациенти > 75-годишна възраст вижте „Специални популации“.

Промяна на дозата или прекъсване на приема на помалидомид

За да се започне нов цикъл помалидомид, броят на неутрофилите трябва да бъде $\geq 1 \times 10^9/l$, а броят на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/l$.

Указания за прекъсване на приема или намаляване на дозата при нежелани лекарствени реакции, свързани с помалидомид, са дадени в Таблица 2, а дозовите нива са определени Таблица 3 по-долу:

Таблица 2. Указания за промяна на дозата помалидомид[∞]

Токсичност	Промяна на дозата
Неутропения* АБН** $< 0,5 \times 10^9/l$ или фебрилна неутропения (температура $\geq 38,5^\circ C$ и АБН $< 1 \times 10^9/l$)	Прекъснете лечението с помалидомид за останалата част от цикъла. Изследвайте ПКК*** ежеседично.
Обратно покачване на АБН до $\geq 1 \times 10^9/l$	Продължете лечението с помалидомид при едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.
За всеки следващ спад до $< 0,5 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с помалидомид.
Обратно покачване на АБН до $\geq 1 \times 10^9/l$	Продължете лечението с помалидомид при едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.
Тромбоцитопения Брой тромбоцити $< 25 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с помалидомид за останалата част от цикъла. Изследвайте ПКК*** ежеседично.
Обратно покачване на броя тромбоцити до $\geq 50 \times 10^9/l$	Продължете лечението с помалидомид при едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.
За всеки следващ спад до $< 25 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с помалидомид.
Обратно покачване на броя тромбоцити до $\geq 50 \times 10^9/l$	Продължете лечението с помалидомид при едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.
Обрив Обрив = степен 2-3	Обмислете прекъсване на приема или прекратяване на лечението с помалидомид.
Обрив = степен 4 или образуване на мехури (включително ангиоедем, анафилактична реакция, ексфолиативен или булозен обрив или ако има съмнение за синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) или лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS))	Спрете окончателно лечението (вж. точка 4.4).
Други Други \geq степен 3 свързани с помалидомид нежелани събития	Прекъснете лечението с помалидомид за останалата част от цикъла. При следващия цикъл продължете при едно дозово ниво по-ниско от предишната доза (нежеланото събитие трябва да е отшумяло или да се е подобрило до \leq степен 2, преди да подновите прилагането).

[∞] Указанията за промяна на дозата в тази таблица са приложими за помалидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон и за помалидомид в комбинация с дексаметазон.

*В случай на неутропения лекарят трябва да обмисли използването на растежни фактори.

**АБН – Абсолютен брой неутрофили;

***ПКК – Пълна кръвна картина.

Таблица 3. Намаляване на дозата помалидомид[∞]

Дозово ниво	Перорална доза помалидомид
Начална доза	4 mg
Дозово ниво -1	3 mg
Дозово ниво -2	2 mg
Дозово ниво -3	1 mg

[∞] Намаляването на дозата в тази таблица е приложимо за помалидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон и за помалидомид в комбинация с дексаметазон.

Ако нежелани лекарствени реакции възникват след намаляване на дозата до 1 mg, лечението трябва да бъде спряно.

Мощни инхибитори на CYP1A2

Ако мощни инхибитори на CYP1A2 (напр. ципрофлоксацин, еноксацин и флуоксамин) се прилагат едновременно с помалидомид, дозата помалидомид трябва да бъде намалена с 50% (вж. точки 4.5 и 5.2).

Промяна на дозата или прекъсване на приема на бортезомиб

За указания относно прекъсване на приема или намаляване на дозата при нежелани лекарствени реакции, свързани с бортезомиб, лекарите трябва да се консултират с Кратката характеристика на продукта (КХП) за бортезомиб.

Промяна на дозата или прекъсване на приема на дексаметазон

Указания за прекъсване на приема или намаляване на дозата при нежелани реакции, свързани с дексаметазон с ниски дози, са дадени в Таблици 4 и 5 по-долу. Прекъсването или подновяването на приема обаче са по решение лекара в съответствие с кратката характеристика на продукта (КХП).

Таблица 4. Указания за промяна на дозата дексаметазон

Токсичност	Промяна на дозата
Диспепсия = степен 1-2	Поддържайте дозата и лекувайте с хистаминови (H_2) блокери или еквивалент. Намалете с едно дозово ниво, ако симптомите персистират.
Диспепсия \geq степен 3	Прекъснете дозата, докато симптомите бъдат овладени. Добавете H_2 блокер или еквивалент и продължете при едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.
Оток \geq степен 3	Използвайте диуретици при необходимост и намалете дозата с едно дозово ниво.
Обърканост или промени в настроението \geq степен 2	Прекъснете приема, докато симптомите отшумят. Продължете при едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.
Мускулна слабост \geq степен 2	Прекъснете дозата до мускулна слабост \leq степен 1. Продължете при едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.
Хипергликемия \geq степен 3	Намалете дозата с едно дозово ниво. Лекувайте с инсулин или перорални антihипергликемични средства, според случая.
Остър панкреатит	Изключете дексаметазон от лечебната схема.
Други свързани с дексаметазон нежелани реакции \geq степен 3	Прекратете прилагането на дексаметазон, докато нежеланата реакция отшуми до \geq степен 2. Продължете с едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.

Ако възстановяването от токсичните реакции продължи повече от 14 дни, тогава дозата дексаметазон ще бъде продължена с едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.

Таблица 5. Намаляване на дозата дексаметазон

Дозово ниво	≤ 75 -годишна възраст	> 75 -годишна възраст
	Доза (Цикъл 1-8: Дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 от 21-дневен цикъл Цикъл ≥ 9 : Дни 1, 2, 8, 9 от 21-дневен цикъл)	Доза (Цикъл 1-8: Дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 от 21-дневен цикъл Цикъл ≥ 9 : Дни 1, 2, 8, 9 от 21-дневен цикъл)
Начална доза	20 mg	10 mg
Дозово ниво -1	12 mg	6 mg
Дозово ниво -2	8 mg	4 mg

Дексаметазон трябва да бъде спрян, когато пациентът не е в състояние да понесе 8 mg, ако е ≤ 75 -годишна възраст, или 4 mg, ако е > 75 -годишна възраст.

В случай на окончателно спиране на някой от компонентите на схемата на лечение продължаването на останалите лекарствени продукти е по решение на лекаря.

Помалидомид в комбинация с дексаметазон

Препоръчителната начална доза помалидомид е 4 mg, приемана перорално веднъж дневно в Дни 1 до 21 от всеки 28-дневен цикъл.

Препоръчителната доза дексаметазон е 40 mg, приемана перорално веднъж дневно в Дни 1, 8, 15 и 22 от всеки 28-дневен цикъл.

Лечението с помалидомид в комбинация с дексаметазон трябва да се прилага до прогресия на заболяването или до възникване на неприемлива токсичност.

Промяна на дозата или прекъсване на приема на помалидомид

Указания за прекъсване на приема или намаляване на дозата помалидомид във връзка с нежелани реакции са дадени в Таблици 2 и 3.

Промяна на дозата или прекъсване на приема на дексаметазон

Указания за промяна на дозата при нежелани лекарствени реакции, свързани с дексаметазон, са дадени в Таблица 4. Указания за намаляване на дозата при нежелани реакции, свързани с дексаметазон, са дадени в Таблица 6 по-долу. Прекъсването/подновяването на приема обаче са по решение лекаря в съответствие с актуалната Кратка характеристика на продукта (КХП).

Таблица 6. Намаляване на дозата дексаметазон

Дозово ниво	≤ 75 -годишна възраст	> 75 -годишна възраст
	Дни 1, 8, 15 и 22 от всеки 28-дневен цикъл	Дни 1, 8, 15 и 22 от всеки 28-дневен цикъл
Начална доза	40 mg	20 mg
Дозово ниво -1	20 mg	12 mg
Дозово ниво -2	10 mg	8 mg

Дексаметазон трябва да бъде спрян, когато пациентът не е в състояние да понесе 10 mg, ако е ≤ 75 -годишна възраст, или 8 mg, ако е > 75 -годишна възраст.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата помалидомид.

Помалидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон

За пациенти > 75-годишна възраст началната доза дексаметазон е:

- За Цикли 1 до 8: 10 mg веднъж дневно в Дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 от всеки 21-дневен цикъл.
- За Цикъл 9 и следващи: 10 mg веднъж дневно в Дни 1, 2, 8 и 9 от всеки 21-дневен цикъл.

Помалидомид в комбинация с дексаметазон

За пациенти > 75-годишна възраст началната доза дексаметазон е:

- 20 mg веднъж дневно в дни 1-ви, 8-ми, 15-ти и 22-ри от всеки 28-дневен цикъл.

Чернодробно увреждане

Пациенти с общ серумен билирубин > 1,5 x ULN (горна граница на нормата) са изключени от клиничните проучвания. Чернодробното увреждане повлиява умерено фармакокинетиката на помалидомид (вж. точка 5.2). Не е необходимо коригиране на началната доза помалидомид при пациенти с чернодробно увреждане, определено по критериите на Child-Pugh. Независимо от това пациентите с чернодробно увреждане трябва да се наблюдават внимателно за нежелани реакции и ако е необходимо, да се приложи намаляване на дозата или спиране на помалидомид.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата помалидомид за пациентите с бъбречно увреждане. В дните за хемодиализа пациентите трябва да приемат своята доза помалидомид след хемодиализата.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на помалидомид при деца на възраст 0 до 17 години за показанието мултиплен миелом.

Извън разрешените показания помалидомид е проучен при деца на възраст от 4 до 18 години с рецидивиращи или прогресиращи мозъчни тумори, но резултатите от проучванията не позволяват да се заключи, че ползите от такава употреба превъзхождат рисковете. Налични към момента данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2.

Начин на приложение

Перорално приложение

Imnovid твърди капсули трябва да се приема перорално по едно и също време всеки ден. Капсулите не трябва да се отварят, чупят или дъвчат (вж. точка 6.6). Капсулите трябва да се гълтат цели, за предпочитане с вода, със или без храна. Ако някой ден пациентът забрави да приеме доза помалидомид, той трябва да приеме обичайната предписана доза по схемата на следващия ден. Пациентите не трябва да променят дозата, за да компенсират пропусната в предишните дни доза.

Препоръчва се да се натисне само единият край на капсулата, за да се извади от блистера, като така се намалява рискът от деформирането или счупването ѝ.

4.3 Противопоказания

- Бременност
- Жени с детероден потенциал, освен ако са спазени всички условия на Програмата за предпазване от бременност (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Пациенти мъже, които не са в състояние да следват или да спазват изискваните мерки за контрацепция (вж. точка 4.4)
- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тератогенност

Помалидомид не трябва да се приема по време на бременност, тъй като се очаква тератогенен ефект. Помалидомид е структурно сроден с талидомид. Талидомид е известно тератогенно вещество при хора, което причинява тежки животозастрешаващи вродени дефекти. Установено е, че помалидомид е тератогенен и при плъхове, и при зайци, когато се прилага в периода на основната органогенеза (вж. точка 5.3).

Условията на Програмата за предпазване от бременност трябва да са изпълнени за всички пациенти, освен ако има сигурно доказателство, че пациентката няма детероден потенциал.

Критерии за жени без детероден потенциал

Приема се, че дадена пациентка или партньорка на пациент от мъжки пол е без детероден потенциал, ако отговаря на поне един от следните критерии:

- Възраст ≥ 50 години и естествена аменорея от ≥ 1 година (аменорея след антитуморна терапия или по време на кърмене не изключва детероден потенциал)
- Прежевременна овариална недостатъчност, потвърдена от специалист гинеколог
- Предшестваща двустранна салпинго-оофоректомия или хистеректомия
- XY генотип, синдром на Търнър, агенезия на матката.

Съвети

Помалидомид е противопоказан при жени с детероден потенциал, освен ако са изпълнени всички от следните условия:

- Тя разбира очаквания тератогенен рисък за плода
- Тя разбира необходимостта от ефективна контрацепция, без прекъсване, поне 4 седмици преди началото на лечението, през цялото времетраене на лечението и поне 4 седмици след неговия край
- Жена с детероден потенциал трябва да следва всички съвети за ефективна контрацепция, дори да е с аменорея
- Тя трябва да е в състояние да спазва ефективни контрацептивни мерки
- Тя е информирана и разбира потенциалните последствия от бременността и необходимостта от незабавна медицинска консултация, ако има рисък от забременяване
- Тя разбира нуждата да започне лечението възможно най-скоро след отпускането на помалидомид след отрицателен тест за бременност
- Тя разбира необходимостта и приема да се подлага на тестове за бременност поне на всеки 4 седмици, освен в случай на потвърдена тубарна стерилизация
- Тя потвърждава, че разбира рисковете и необходимите предпазни мерки, свързани с използването на помалидомид.

Предписващият лекар трябва да осигури при жените с детероден потенциал, че:

- пациентката се придържа към условията на Програмата за предпазване от бременност, включващи и потвърждение, че тя проявява достатъчно разбиране
- пациентката е потвърдила гореспоменатите условия.

При пациенти от мъжки пол, приемащи помалидомид, фармакокинетичните данни показват, че помалидомид се съдържа в човешката сперма по време на лечение. Като предпазна мярка и като се имат предвид специалните популации с потенциално удължено време на елиминиране, като например чернодробно увреждане, всички пациенти от мъжки пол, приемащи помалидомид, трябва да отговарят на следните условия:

- Пациентът разбира очаквания тератогенен рисък при полов контакт с бременна жена или жена с детероден потенциал.

- Той разбира необходимостта от използване на презерватив при полов контакт с бременна жена или жена с детероден потенциал, която не прилага ефективна контрацепция, през цялото времетраене на лечението, по време на прекъсване на приема и в продължение на 7 дни след временно прекъсване на приема и/или спиране на лечението. Това включва мъже, на които е извършена вазектомия, които трябва да използват презерватив при сексуален контакт с бременна жена или жена с детероден потенциал, тъй като семенната течност може все пак да съдържа помалидомид и в отсъствието на сперматозоиди.
- Той разбира, че ако партньорката му забременее, докато той приема помалидомид или 7 дни след като е спрял да приема помалидомид, той трябва незабавно да уведоми своя лекуващ лекар и че се препоръчва партньорката да бъде насочена за оценка и съвет към лекар, специализиран или с опит в тератологията.

Контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват поне един ефективен контрацептивен метод поне 4 седмици преди терапията, по време на терапията и поне 4 седмици след терапията с помалидомид, и дори при временно прекъсване, освен ако пациентката възприеме пълно и продължително въздържание, потвърждавано ежемесечно. Ако пациентката не е използвала ефективна контрацепция, тя трябва да бъде насочена към медицински специалист със съответната подготовка за консултация за контрацепция, за да се започне провеждането на такава.

Може да се обмислят следните примери за подходящи контрацептивни методи:

- Имплантат
- Вътрешна система, освобождаваща левоноргестрел
- Депо форма на медроксипрогестерон ацетат
- Тубарна стерилизация
- Полови контакти само с партньор, при който е извършена вазектомия; вазектомията трябва да е потвърдена с два отрицателни анализа на сперма
- Инхибиращи овуляцията хапчета само с прогестерон (т.е. дезогестрел)

Не се препоръчват комбинирани перорални контрацептивни средства при пациентки с мултиплен миелом, приемащи помалидомид и дексаметазон, поради повишения риск от венозна тромбоемболия (вж. също точка 4.5). Ако пациентката приема комбинирани перорални контрацептиви, тя трябва да премине на един от ефективните методи, изброени по-горе. Рискът от венозна тромбоемболия продължава 4-6 седмици след прекратяване на комбинираната перорална контрацепция. Ефикасността на контрацептивните стероиди може да е намалена при едновременно лечение с дексаметазон (вж. точка 4.5).

Имплантатите и вътрешните системи, освобождаващи левоноргестрел, се свързват с повишен риск от инфекция при поставянето им и нередовно вагинално кървене. Трябва да се обмисли антибиотична профилактика особено при пациентки с неутропения.

Не се препоръчва поставяне на вътрешни системи, освобождаващи мед, поради потенциалния рисков от инфекция при поставянето им и загуба на менструална кръв, които може да изложат на рискове пациентки с тежка неутропения или тежка тромбоцитопения.

Тестове за бременност

При жените с детероден потенциал, съгласно местната практика, под лекарски контрол трябва да се провеждат тестове за бременност с минимална чувствителност 25 mIU/ml, както е посочено по-долу. Това изискване се отнася и за жените с детероден потенциал, които спазват пълно и продължително въздържание. В идеалния случай тестът за бременност, издаването на рецептата и отпускането на лекарствения продукт се осъществяват в един и същ ден. Отпускането на помалидомид на жени с детероден потенциал трябва да става в рамките на 7 дни след предписването.

Преди започване на лечението

Тест за бременност под лекарски контрол трябва да се проведе при консултацията, когато се предписва помалидомид, или през 3-те дни преди посещението при предписващия лекар, ако пациентката е прилагала ефективна контрацепция поне в последните 4 седмици. Целта на теста е да потвърди, че пациентката не е бременна към момента на започване на лечението с помалидомид.

Проследяване и край на лечението

Тест за бременност под лекарски контрол трябва да се провежда поне на всеки 4 седмици, включително поне 4 седмици след края на лечението, освен в случай на потвърдена тубарна стерилизация. Тези тестове за бременност трябва да се провеждат в деня на предписване на лекарството или през 3-те дни преди посещението при предписващия лекар.

Допълнителни предпазни мерки

Пациентите трябва да бъдат инструктирани при никакви обстоятелства да не дават лекарствения продукт на други лица и да връщат неизползваните в края на лечението капсули на своя фармацевт.

Пациентите не трябва да даряват кръв или сперма по време на лечението (вкл. и по време на прекъсване на приема) и в продължение на поне 7 дни след прекратяване на лечението с помалидомид.

Медицинските специалисти и болногледачите трябва да използват ръкавици за еднократна употреба, когато работят с блистера или капсулите. Жени, които са бременни или подозират, че може да са бременни, не трябва да работят с блистера или капсулите (вж. Точка 6.6).

Обучителни материали, ограничения за предписване и отпускане

С цел да се помогне на пациентите да избегнат експозиция на фетуса на помалидомид, притежателят на разрешението за употреба ще предостави на медицинските специалисти обучителен материал, подсилващ предупрежденията за очакваната тератогенност на помалидомид, даващ съвет за прилагане на контрацепция преди началото на лечението и насоки за необходимостта от провеждане на тестове за бременност. Предписващият лекар трябва да информира пациента за очаквания тератогенен риск и за строгите предпазни мерки срещу забременяване, както са определени в Програмата за предпазване от бременност, и да даде на пациентите съответната обучителна брошура за пациента, карта на пациента и/или еквивалентно средство, съгласувани с националните компетентни органи. В сътрудничество с всички национални компетентни органи е въведена програма за контролиран достъп, която включва използването на карта на пациента и/или еквивалентно средство за контрол на предписването и/или отпускането и събирането на данни, отнасящи се до показанието, за да се следи употребата извън одобреното показание на територията на страната. В идеалния случай тестът за бременност, издаването на рецептата и отпускането на лекарствения продукт трябва да стават в един и същ ден. Отпускането на помалидомид на жени с детероден потенциал трябва да става в рамките на 7 дни след предписването и след отрицателен резултат на тест за бременност под лекарски контрол. Рецептите за жени с детероден потенциал могат да бъдат с максимална продължителност на лечението 4 седмици в съответствие със схемите на прилагане за одобрените показания (вж. точка 4.2), а рецептите за всички други пациенти могат да бъдат с максимална продължителност на лечението 12 седмици.

Хематологични събития

Неутропения е най-често съобщаваната хематологична нежелана лекарствена реакция от 3-та или 4-та степен при пациенти с рецидивиран/рефрактерен мултиплън миелом, следвана от анемия и тромбоцитопения. Пациентите трябва да се наблюдават за хематологични нежелани лекарствени реакции, особено за неутропения. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за фебрилни епизоди незабавно. Лекарите трябва да наблюдават пациентите за

признания на кървене, включително епистаксис, особено при употреба на съпътстващи лекарствени продукти, за които е известно, че увеличават риска от кървене (вж. точка 4.8). Пълната кръвна картина трябва да се следи на изходно ниво, ежеседмично през първите 8 седмици и ежемесечно след това. Възможно е да се наложи промяна на дозата (вж. точка 4.2). При някои пациенти може да се наложи поддържащо лечение с кръвни продукти и/или растежни фактори.

Тромбоемболични събития

Пациенти, получаващи помалидомид или в комбинация с бортезомиб и дексаметазон, или в комбинация с дексаметазон, са получили венозни тромбоемболични събития (предимно дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия) и артериални тромботични събития (инфаркт на миокарда и цереброваскуларен инцидент) (вж. точка 4.8). Пациенти с известни рискови фактори за тромбоемболия – включително предшестваща тромбоза – трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Трябва да се предприемат действия в опит да се сведат до минимум всички изменяещи рискови фактори (напр. пушение, хипертония и хиперлипидемия). Препоръчително е пациентите и лекарите да наблюдават за признания и симптоми на тромбоемболия. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да търсят медицинска помощ, ако развити симптоми като задух, болка в гърдите, появя на отоци по ръцете или краката. Препоръчва се антикоагулантна терапия (освен ако е противопоказано) (като ацетилсалицилова киселина, варфарин, хепарин или клопидогрел), особено при пациенти с допълнителни тромботични рискови фактори. Решение за започване на профилактика трябва да се вземе след внимателна оценка на наличните рискови фактори на отделния пациент. В клинични проучвания пациенти са получавали профилактично ацетилсалицилова киселина или алтернативна антитромботична терапия. Употребата на еритропоетични средства води до риск от тромботични събития, вкл. тромбоемболия. Затова еритропоетичните средства, а така също и други средства, които могат да увеличат риска от тромбоемболични събития, трябва да се прилагат с повишено внимание.

Нарушения на щитовидната жлеза

Съобщавани са случаи на хипотиреоидизъм. Преди началото на лечението се препоръчва оптимален контрол на съпътстващите заболявания, влияещи върху функцията на щитовидната жлеза. Препоръчва се проследяване на функцията на щитовидната жлеза на изходно ниво и в хода на лечението.

Периферна невропатия

Пациенти с налична периферна невропатия \geq 2-ра степен са изключени от клиничните проучвания с помалидомид. Трябва да се подхожда с нужната предпазливост, когато се обмисля лечението на такива пациенти с помалидомид.

Значима сърдечна дисфункция

Пациенти със значима сърдечна дисфункция (застойна сърдечна недостатъчност [NY Heart Association клас III или IV]; инфаркт на миокарда в рамките на 12 месеца след започване на проучването; нестабилна или нездадоволително контролирана стенокардия) са изключени от клиничните проучвания с помалидомид. Съобщава се за събития, свързани със сърцето, включително застойна сърдечна недостатъчност, белодробен оток и предсърдно мъждене (вж. точка 4.8), главно при пациенти със съществуващо сърдечно заболяване или рискови фактори по отношение на сърцето. Трябва да се подхожда с нужната предпазливост, когато се обмисля лечението на такива пациенти с помалидомид, включително периодично наблюдение за признания или симптоми на събития, свързани със сърцето.

Тумор-лизис синдром

Пациентите с най-голям рисък за развитие на тумор-лизис синдром са тези с високо туморно натоварване преди започване на лечението. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно и да се вземат подходящи предпазни мерки.

Втори първични злокачествени заболявания

При пациенти, получаващи помалидомид се съобщават втори първични злокачествени заболявания като немеланомен рак на кожата (вж. точка 4.8). Лекарите трябва внимателно да оценяват пациентите за наличието на втори първични злокачествени заболявания преди и по време на лечението, като използват стандартен скрининг за рак, и да назначават лечение според показанието.

Алергични реакции и тежки кожни реакции

Съобщава се за ангиоедем, анафилактична реакция и тежки дерматологични реакции, включително SJS, TEN и DRESS, при употребата на помалидомид (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат консултирани за признаците и симптомите на тези реакции от предписващите лекари, и трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно лекарска помощ, ако развият тези симптоми. Помалидомид трябва да се преустанови при ексфолиативен или булозен обрив или ако има съмнения за SJS, TEN или DRESS и не трябва да се подновява след прекратяване то му поради тези реакции. Пациенти с анамнеза за сериозни алергични реакции, свързани с лечение с талидомид или леналидомид, са изключени от клиничните проучвания. Такива пациенти може да са с по-висок рисък от реакции на свръхчувствителност и не трябва да получават помалидомид. При кожен обрив от степен 2-3 трябва да се обмисли прекъсване на приема или прекратяване на лечението с помалидомид. Помалидомид трябва да се прекрати за постоянно при ангиоедем и анафилактична реакция.

Замаяност и обърканост

При използване на помалидомид се съобщава за замаяност и състояние на обърканост. Пациентите трябва да избягват ситуации, при които замаяността или объркаността могат да бъдат проблем, и да не приемат други лекарствени продукти, които могат да причинят замаяност или обърканост, без първо да потърсят медицински съвет.

Интерстициална белодробна болест (ИББ)

ИББ и свързани събития, включително случаи на пневмонит, се наблюдават при помалидомид. Трябва да се извърши внимателна оценка на пациентите с оствър пристъп или необяснимо влошаване на белодробните симптоми, за да се изключи ИББ. Помалидомид трябва да се прекъсне, докато се изследват тези симптоми и ако ИББ бъде потвърдена, трябва да се започне подходящо лечение. Помалидомид трябва да се поднови само след цялостна оценка на ползите и рисковете.

Чернодробни нарушения

При пациенти, лекувани с помалидомид, се забелязват значително повишени нива на аланин аминотрансфераза и билирубин (вж. точка 4.8). Има и случаи на хепатит, които водят до прекратяване на помалидомид. Препоръчва се редовно проследяване на чернодробната функция през първите 6 месеца от лечението с помалидомид и след това както е клинично показано.

Инфекции

Рядко се съобщава за реактивиране на хепатит В при пациенти, получаващи помалидомид в комбинация с дексаметазон, които преди това са били инфицирани с вируса на хепатит В

(HBV). Някои от тези случаи прогресират до остра чернодробна недостатъчност, водеща до прекратяването на помалидомид. Вирусният статус по отношение на хепатит В трябва да бъде установен преди започване на лечение с помалидомид. За пациенти, които са позитивни за HBV инфекция, се препоръчва консултация с лекар с опит в лечението на хепатит В. Трябва да се подхожда предпазливо, когато помалидомид в комбинация с дексаметазон се прилага при пациенти, които преди това са били инфицирани с HBV, включително пациенти, които са anti-HBc позитивни, но HBsAg негативни. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно през цялото времетраене на терапията за признания и симптоми на активна HBV инфекция.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Съобщени са случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия, включително с летален изход при употребата на помалидомид. За ПМЛ се съобщава няколко месеца до няколко години след лечението с помалидомид. Съобщените случаи са обикновено при пациенти, които приемат съпътстващо дексаметазон, или са били на предшестваща друга имуносупресивна химиотерапия. Лекарите трябва да проследяват пациентите редовно и да включват ПМЛ в диференциалната диагноза при пациенти с новооткрити или влошаващи се неврологични симптоми, когнитивни или поведенчески признания или симптоми. Също така пациентите трябва да бъдат посъветвани да информират партньора си или лицата, които се грижат за тях, за лечението, тъй като те могат да забележат симптоми, които пациентът не забелязва.

Оценката за ПМЛ трябва да се основава на неврологично изследване, ядрено-магнитен резонанс на мозъка и анализ на гръбначно-мозъчната течност за ДНК на JC вируса (JCV) чрез полимеразна верижна реакция (PCR) или мозъчна биопсия с тестване за JCV. Отрицателният резултат от PCR за JCV не изключва ПМЛ. Възможно е да се наложи допълнително проследяване и оценка, ако не може да бъде поставена алтернативна диагноза.

Ако има съмнения за ПМЛ, по-нататъшното прилагане следва да се преустанови, докато не се изключи ПМЛ. Ако се потвърди ПМЛ, помалидомид трябва да се преустанови окончателно.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на помалидомид върху други лекарствени продукти

Не се очаква помалидомид да предизвика клинично значими фармакокинетични взаимодействия поради инхибиране или индукция на P450 изoenзим или инхибиране на транспортерите, когато се прилага едновременно със субстрати на тези ензими или транспортери. Потенциалът за подобни взаимодействия, включително потенциалното влияние на помалидомид върху фармакокинетиката на комбинирани перорални контрацептиви, не е клинично доказан (вж. точка 4.4 Тератогенност).

Ефект на други лекарствени продукти върху помалидомид

Помалидомид се метаболизира частично чрез CYP1A2 и CYP3A4/5. Той е също и субстрат на Р-гликопротеина. Едновременното приложение на помалидомид с мощнния инхибитор на CYP3A4/5 и Р-gr кетоконазол или с мощнния индуктор на CYP3A4/5 карбамазепин няма клинично значим ефект върху експозицията на помалидомид. Едновременното приложение на мощнния инхибитор на CYP1A2 флуоксамин с помалидомид в присъствието на кетоконазол, увеличава средната експозиция на помалидомид до 107% с 90% доверителен интервал [91% до 124%] в сравнение с помалидомид плюс кетоконазол. При второ проучване за оценка на приноса само на инхибитор на CYP1A2 за промените в метаболизма, едновременното

приложение само на флувоксамин с помалидомид увеличава средната експозиция на помалидомид до 125% с 90% доверителен интервал [98% до 157%] в сравнение само с помалидомид. Ако мощни инхибитори на CYP1A2 (напр. ципрофлоксацин, еноксацин и флувоксамин) се прилагат едновременно с помалидомид, намалете дозата помалидомид с 50%.

Дексаметазон

Едновременното многократно приложение на дози от максимум 4 mg помалидомид с 20 mg до 40 mg дексаметазон (слаб до умерен индуктор на няколко CYP ензима, включително CYP3A) на пациенти с мултиплез миелом няма ефект върху фармакокинетиката на помалидомид в сравнение с помалидомид, прилаган самостоятелно.

Ефектът на дексаметазон върху варфарин не е известен. Препоръчва се внимателно следене на концентрацията на варфарин по време на лечението.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал /контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективен контрацептивен метод. Ако жена, лекувана с помалидомид, забременее, лечението трябва да бъде спряно и пациентката трябва да бъде насочена за оценка и съвет към лекар специалист или с опит в тератологията. Ако партньорка на мъж, лекуван с помалидомид, забременее, се препоръчва тя да бъде насочена за оценка и съвет към лекар специалист или с опит в тератологията. Помалидомид се съдържа в човешката сперма. Като предпазна мярка, всички пациенти от мъжки пол, приемащи помалидомид, трябва да използват презервативи през цялото времетраене на лечението, по време на прекъсване на приема и в продължение на 7 дни след прекратяване на лечението, ако партньорката им е бременна или с детероден потенциал и не провежда контрацепция (вж. точки 4.3 и 4.4).

Бременност

При хора се очаква тератогенен ефект на помалидомид. Помалидомид е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, освен когато са изпълнени всички условия за предпазване от бременност (вж. точка 4.3 и 4.4).

Кърмене

Не е известно дали помалидомид се екскретира в кърмата. Помалидомид се открива в кърмата на плъхове в период на лактация след приложение на майката. Поради потенциала за нежелани лекарствени реакции на помалидомид при кърмачета, трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се спре лекарствения продукт, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Установено е, че помалидомид има отрицателно въздействие върху фертилитета и е тератогенен при животни. Помалидомид преминава през плацентата и се открива в кръвта на плода след приложение при бременни зайци (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Помалидомид повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Съобщава се за умора, понижено ниво на съзнание, обърканост и замаяност при употреба на помалидомид. Ако са засегнати, пациентите трябва да бъдат инструктирани да не шофират, да не използват машини и да не изпълняват опасни задачи, докато се лекуват с помалидомид.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Помалидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон

Най-често съобщаваните нарушения на кръвта и лимфната система са неутропения (54,0%), тромбоцитопения (39,9%) и анемия (32,0%). Други най-често съобщавани нежелани реакции включват периферна сензорна невропатия (48,2%), умора (38,8%), диария (38,1%), запек (38,1%) и периферен оток (36,3%). Най-често съобщаваните нежелани реакции от 3-та или 4-та степен са нарушения на кръвта и лимфната система, включително неутропения (47,1%), тромбоцитопения (28,1%) и анемия (15,1%). Най-често съобщаваната сериозна нежелана реакция е пневмония (12,2%). Други съобщавани сериозни нежелани реакции включват пирексия (4,3%), инфекция на долните дихателни пътища (3,6%), грип (3,6%), белодробна емболия (3,2%), предсърдно мъждане (3,2%) и остро бъбречно увреждане (2,9%).

Помалидомид в комбинация с дексаметазон

Най-често съобщаваните нежелани реакции при клиничните проучвания са нарушения на кръвта и лимфната система, включително анемия (45,7%), неутропения (45,3%) и тромбоцитопения (27%); общи нарушения и ефекти на мястото на приложение, включително умора (28,3%), пирексия (21%) и периферен оток (13%); и инфекции и инфекции, включително пневмония (10,7%). За периферна невропатия като нежелана реакция се съобщава при 12,3% от пациентите, а венозни емболични или тромботични събития (VTE) като нежелани реакции се съобщават при 3,3% от пациентите. Най-често съобщаваните нежелани реакции от 3-та или 4-та степен са нарушения на кръвта и лимфната система, включително неутропения (41,7%), анемия (27%) и тромбоцитопения (20,7%); инфекции и инфекции, включително пневмония (9%); и общи нарушения и ефекти на мястото на приложение, включително умора (4,7%), пирексия (3%) и периферен оток (1,3%). Най-често съобщаваната сериозна нежелана реакция е пневмония (9,3%). Други съобщавани сериозни нежелани реакции включват фебрилна неутропения (4,0%), неутропения (2,0%), тромбоцитопения (1,7%) и VTE нежелани реакции (1,7%).

Съществува тенденция нежеланите реакции да възникват по-често през първите 2 цикъла на лечение с помалидомид.

Таблица на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти, лекувани с помалидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон, помалидомид в комбинация с дексаметазон и от постмаркетинговия опит, са изброени в Таблица 7 по системо-органни класове (SOC) и честота за всички нежеланите реакции и за нежеланите реакции от 3-та или 4-та степен.

Категориите по честота са дефинирани в съответствие с актуалните указания като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 7. Нежелани реакции (НЛР), съобщени в клиничните изпитвания и от постмаркетинговия опит

Комбинирано лечение	Помалидомид/ бортезомиб/дексаметазон		Помалидомид/ дексаметазон	
Системо-органен клас/ Предпочитан термин	Всички НЛР	НЛР от степен 3-4	Всички НЛР	НЛР от степен 3-4
Инфекции и инфекции				
Пневмония	Много чести	Много чести	-	-

Комбинирано лечение	Помалидомид/ бортезомиб/дексаметазон		Помалидомид/ дексаметазон	
Системо-органен клас/ Предпочитан термин	Всички НЛР	НЛР от степен 3-4	Всички НЛР	НЛР от степен 3-4
Пневмония (бактериални, вирусни и гъбични инфекции, включително опортюнистични инфекции)	-	-	Много чести	Чести
Бронхит	Много чести	Чести	Чести	Нечести
Инфекция на горните дихателни пътища	Много чести	Чести	Чести	Чести
Вирусна инфекция на горните дихателни пътища	Много чести	-	-	-
Сепсис	Чести	Чести	-	-
Септически шок	Чести	Чести	-	-
Неутропеничен сепсис	-	-	Чести	Чести
Колит, причинен от <i>Clostridium difficile</i>	Чести	Чести	-	-
Бронхопневмония	-	-	Чести	Чести
Инфекция на дихателните пътища	Чести	Чести	Чести	Чести
Инфекция на долните дихателни пътища	Чести	Чести	-	-
Белодробна инфекция	Чести	Нечести	-	-
Грип	Много чести	Чести	-	-
Бронхиолит	Чести	Чести	-	-
Инфекция на пикочните пътища	Много чести	Чести	-	-
Назофарингит	-	-	Чести	-
Херпес зостер	-	-	Чести	Нечести
Реактивиране на хепатит В	-	-	С неизвестна честота*	С неизвестна честота*
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)				
Базалноклетъчен карцином	Чести	Нечести	-	-
Базалноклетъчен карцином на кожата	-	-	Нечести	Нечести
Сквамозноклетъчен карцином на кожата	-	-	Нечести	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система				
Неутропения	Много чести	Много чести	Много чести	Много чести
Тромбоцитопения	Много чести	Много чести	Много чести	Много чести
Левкопения	Много чести	Чести	Много чести	Чести
Анемия	Много чести	Много чести	Много чести	Много чести
Фебрилна неутропения	Чести	Чести	Чести	Чести
Лимфопения	Чести	Чести	-	-
Панцитопения	-	-	Чести*	Чести*
Нарушения на имунията система				
Ангиоедем	-	-	Чести*	Нечести*
Уртикария	-	-	Чести*	Нечести*
Анафилактична реакция	С неизвестна честота*	С неизвестна честота*	-	-

Комбинирано лечение	Помалидомид/ бортезомиб/дексаметазон		Помалидомид/ дексаметазон	
Системо-органен клас/ Предпочитан термин	Всички НЛР	НЛР от степен 3-4	Всички НЛР	НЛР от степен 3-4
Отхвърляне на трансплантиран солиден орган	С неизвестна честота*	-	-	-
Нарушения на ендокринната система				
Хипотиреоидизъм	Нечести*	-	-	-
Нарушения на метаболизма и храненето				
Хипокалиемия	Много чести	Чести	-	-
Хипергликемия	Много чести	Чести	-	-
Хипомагнезиемия	Чести	Чести	-	-
Хипокалциемия	Чести	Чести	-	-
Хипофосфатемия	Чести	Чести	-	-
Хиперкалиемия	Чести	Чести	Чести	Чести
Хиперкалциемия	Чести	Чести	-	-
Хипонатриемия	-	-	Чести	Чести
Понижен апетит	-	-	Много чести	Нечести
Хиперурикемия	-	-	Чести*	Чести*
Тумор-лизис синдром	-	-	Нечести*	Нечести*
Психични нарушения				
Безсъние	Много чести	Чести	-	-
Депресия	Чести	Чести	-	-
Състояние на обърканост	-	-	Чести	Чести
Нарушения на нервната система				
Периферна сензорна невропатия	Много чести	Чести	Чести	Нечести
Замаяност	Много чести	Нечести	Чести	Нечести
Тремор	Много чести	Нечести	Чести	Нечести
Синкоп	Чести	Чести	-	-
Периферна сензорно-моторна невропатия	Чести	Чести	-	-
Парестезия	Чести	-	-	-
Дисгезия	Чести	-	-	-
Понижено ниво на съзнание	-	-	Чести	Чести
Вътречерепен кръвоизлив	-	-	Чести*	Нечести*
Мозъчно-съдов инцидент	-	-	Нечести*	Нечести*
Нарушения на очите				
Катаракта	Чести	Чести	-	-
Нарушения на ухото и лабиринта				
Вертиго	-	-	Чести	Чести
Сърдечни нарушения				
Предсърдно мъждене	Много чести	Чести	Чести*	Чести*
Сърдечна недостатъчност	-	-	Чести*	Чести*
Инфаркт на миокарда	-	-	Чести*	Нечести*
Съдови нарушения				
Дълбока венозна тромбоза	Чести	Нечести	Чести	Нечести
Хипотония	Чести	Чести	-	-
Хипертония	Чести	Чести	-	-

Комбинирано лечение	Помалидомид/ бортезомиб/дексаметазон		Помалидомид/ дексаметазон	
Системо-органен клас/ Предпочитан термин	Всички НЛР	НЛР от степен 3-4	Всички НЛР	НЛР от степен 3-4
Респираторни, гръден и медиастинални нарушения				
Диспнея	Много чести	Чести	Много чести	Чести
Кашлица	Много чести	-	Много чести	Нечести
Белодробна емболия	Чести	Чести	Чести	Нечести
Епистаксис	-	-	Чести*	Нечести*
Интерстициална белодробна болест	-	-	Чести*	Нечести*
Стомашно-чревни нарушения				
Диария	Много чести	Чести	Много чести	Чести
Повръщане	Много чести	Чести	Чести	Чести
Гадене	Много чести	Нечести	Много чести	Нечести
Запек	Много чести	Чести	Много чести	Чести
Коремна болка	Много чести	Чести	-	-
Болка в горната част на корема	Чести	Нечести	-	-
Стоматит	Чести	Нечести	-	-
Сухота в устата	Чести	-	-	-
Абдоминална дистензия	Чести	Нечести	-	-
Стомашно-чревен кръвоизлив	-	-	Чести	Нечести
Хепатобилиарни нарушения				
Хипербилирубинемия	-	-	Нечести	Нечести
Хепатит	-	-	Нечести*	-
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
Обрив	Много чести	Чести	Чести	Чести
Пруритус	-	-	Чести	-
Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми	-	-	С неизвестна честота*	С неизвестна честота*
Токсична епидермална некролиза	-	-	С неизвестна честота*	С неизвестна честота*
Синдром на Stevens-Johnson	-	-	С неизвестна честота*	С неизвестна честота*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
Мускулна слабост	Много чести	Чести	-	-
Болка в гърба	Много чести	Чести	-	-
Болка в костите	Чести	Нечести	Много чести	Чести
Мускулни спазми	Много чести	-	Много чести	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
Остро бъбречно увреждане	Чести	Чести	-	-
Хронично бъбречно увреждане	Чести	Чести	-	-
Задържане на урина	Чести	Чести	Чести	Нечести
Бъбречна недостатъчност	-	-	Чести	Чести
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
Болка в таза			Чести	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
Умора	Много чести	Чести	Много чести	Чести

Комбинирано лечение	Помалидомид/ бортезомиб/дексаметазон		Помалидомид/ дексаметазон	
Системо-органен клас/ Предпочитан термин	Всички НЛР	НЛР от степен 3-4	Всички НЛР	НЛР от степен 3-4
Пирексия	Много чести	Чести	Много чести	Чести
Периферен оток	Много чести	Чести	Много чести	Чести
Гръден болка от несърдечен произход	Чести	Чести	-	-
Оток	Чести	Чести	-	-
Изследвания				
Повишена аланин аминотрансфераза	Чести	Чести	Чести	Чести
Понижено тегло	Чести	Чести	-	-
Намален брой неутрофили	-	-	Чести	Чести
Намален брой бели кръвни клетки	-	-	Чести	Чести
Намален брой тромбоцити	-	-	Чести	Чести
Повишена пикочна киселина в кръвта	-	-	Чести*	Нечести*
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции				
Падане	Чести	Чести	-	-

* Съобщени при постмаркетинговата употреба.

Описание на избрани нежелани реакции

Честотите в тази точка са от клинични проучвания при пациенти, получаващи лечение с помалидомид в комбинация или с бортезомиб и дексаметазон (Пом+Бтз+Декс), или с дексаметазон (Пом+Декс).

Тератогенност

Помалидомид е структурно сроден с талидомид. Талидомид е известно тератогенно активно вещество при хора, което причинява тежки животозастрашаващи вродени дефекти. Установено е, че помалидомид е тератогенен и при плъхове, и при зайци, когато се прилага в периода на основната органогенеза (вж. точки 4.6 и 5.3). Ако при хора по време на бременността се приема помалидомид, се очаква тератогенен ефект (вж. точка 4.4).

Неутропения и тромбоцитопения

Неутропения възниква при не повече от 54,0% (Пом+Бтз+Декс) от пациентите (47,1% (Пом+Бтз+Декс) от 3-та или 4-та степен). Неутропенията води до прекратяване на помалидомид при 0,7% от пациентите и не често е сериозна.

Фебрилна неутропения (ФН) се съобщава при 3,2% (Пом+Бтз+Декс) от пациентите и 6,7% (Пом+Декс) от пациентите и е сериозна при 1,8% (Пом+Бтз+Декс) от пациентите и 4,0% (Пом+Декс) от пациентите (вж. точки 4.2 и 4.4)

Тромбоцитопения възниква при 39,9% (Пом+Бтз+Декс) от пациентите и 27,0% (Пом+ Декс) от пациентите. Тромбоцитопенията е от 3-та или 4-та степен при 28,1% (Пом+Бтз+Декс) от пациентите и 20,7% (Пом+Декс) от пациентите, води до прекратяване на помалидомид при 0,7% (Пом+Бтз+Декс) и 0,7% (Пом+Декс) от пациентите и е сериозна при 0,7% (Пом+Бтз+Декс) и 1,7% (Пом+Декс) от пациентите (вж. точки 4.2 и 4.4).

Неутропения и тромбоцитопения обикновено възникват по-често в рамките на първите 2 цикъла от лечението с помалидомид в комбинация или с бортезомиб и дексаметазон, или с дексаметазон.

Инфекция

Инфекцията е най-честата нехематологична токсичност.

Инфекция възниква при 83,1% (Пом+Бтз+Декс) от пациентите и 55,0% (Пом +Декс) от пациентите (34,9% (Пом+Бтз+Декс) и 24,0% (Пом+Декс) от 3-та или 4-та степен). Инфекция на горните дихателни пътища и пневмония са най-често възникващите инфекции. Инфекции с летален изход (5-та степен) възникват при 4,0% (Пом+Бтз+Декс) от пациентите и 2,7% (Пом+Декс) от пациентите. Инфекциите водят до прекратяване на помалидомид при 3,6% (Пом+Бтз+Декс) от пациентите и 2,0% (Пом+ Декс) от пациентите.

Тромбоемболични събития

Профилактиката с ацетилсалицилова киселина (и други антикоагуланти при високорискови пациенти) е задължителна за всички пациенти в клиничните проучвания. Препоръчва се антикоагуляционна терапия (освен ако не е противопоказана) (вж. точка 4.4).

Венозни тромбоемболични събития (VTE) възникват при 12,2% (Пом+Бтз+Декс) и 3,3% (Пом+Декс) от пациентите (5,8 % (Pom+Btz+Dex) и 1,3% (Пом+Декс) от 3-та или 4-та степен). VTE се съобщават като сериозни при 4,7% (Pom+Btz+Dex) и 1,7% (Пом+Декс) от пациентите, не се съобщават реакции с летален изход от клиничните проучвания, а VTE се свързват с прекратяване на помалидомид при не повече от 2,2% (Пом+Бтз+Декс).

Периферна невропатия – Помалидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон

Пациенти с налична периферна невропатия \geq степен 2 с болка в рамките на 14 дни преди рандомизацията са изключени от клиничните изпитвания. Периферна невропатия възниква при 55,4% от пациентите (10,8% от 3-та степен; 0,7% от 4-та степен). Коригираната спрямо експозицията честота е сравнима при различите рамена на лечение. Приблизително 30% от пациентите, получили периферна невропатия, имат анамнеза за невропатия на изходното ниво. Периферната невропатия довежда до спиране на бортезомиб приблизително при 14,4% от пациентите, помалидомид при 1,8% и дексаметазон при 1,8% от пациентите в рамото на Пом+Бтз+Декс и 8,9% от пациентите в рамото на Бтз+Декс.

Периферна невропатия – помалидомид в комбинация с дексаметазон

Пациенти със съществуваща периферна невропатия \geq 2-ра степен са изключени от клиничните проучвания. Периферна невропатия възниква при 12,3% от пациентите (1,0% от 3-та или 4-та степен). Не се съобщават сериозни реакции на периферна невропатия; периферната невропатия води до прекратяване на приема при 0,3% от пациентите (вж. точка 4.4).

Кръвоизлив

При употребата на помалидомид се съобщават хеморагични нарушения, особено при пациенти с рискови фактори като едновременно прилагани лекарствени продукти, които увеличават предразположението към кървене. Хеморагичните събития включват епистаксис, вътречерепен кръвоизлив и стомашно-чревен кръвоизлив.

Алергични реакции и тежки кожни реакции

Съобщава се за ангиоедем, анафилактична реакция и тежки кожни реакции, включително SJS, TEN и DRESS, при употреба на помалидомид. Пациенти с анамнеза за тежък обрив, свързан с лечение с леналидомид или талидомид, не трябва да получават помалидомид (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Нежеланите реакции, за които се съобщава при педиатрични пациенти (на възраст от 4 до 18 години) с рецидивиращи или прогресиращи мозъчни тумори, съответстват на известния профил на безопасност на помалидомид при възрастни пациенти (вж. точка 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/рисък за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирания нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Проучени са дози помалидомид до 50 mg като единична доза при здрави доброволци, без да се съобщават сериозни нежелани реакции, свързани с предозиране. Проучени са дози до 10 mg, прилагани многоократно веднъж дневно при пациенти с мултиплен миелом, без да се съобщава за сериозни нежелани реакции, свързани с предозиране. Дозолимитиращата токсичност е миелосупресия. В проучвания е установено, че помалидомид се отстранява чрез хемодиализа.

В случай на предозиране се препоръчва поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, Други имуносупресори, ATC код: L04AX06

Механизъм на действие

Помалидомид притежава директна антимиеломна туморицидна активност, имуномодулиращо действие и инхибира приноса на стромалните клетки за растежа на туморните клетки на мултипления миелом. По-конкретно помалидомид инхибира пролиферацията и индуцира апоптозата на хематопоетични туморни клетки. Освен това помалидомид инхибира пролиферацията на леналидомид-резистентни клетъчни линии на мултипления миелом и има синергично действие с дексаметазон както при леналидомид-сензитивни, така и при леналидомид-резистентни клетъчни линии, за да индуцира апоптоза на туморните клетки. Помалидомид засилва медирирания от Т-клетките и естествените клетки убийци (NK - Natural Killers) имунитет и инхибира производството на провъзпалителни цитокини (напр. TNF- α и IL-6) от моноцитите. Помалидомид инхибира и ангиогенезата чрез блокиране на миграцията и адхезията на ендотелните клетки.

Помалидомид се свързва пряко с протеина цереблон (CRBN), който е част от E3 лигазен комплекс, включващ свързвания увредена дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК) протеин 1 (damage-binding protein 1, DDB1), кулин 4 (cullin 4, CUL4) и регулатор на кулините 1 (regulator of cullins 1, Roc1), и може да инхибира автоубиквитинирането на CRBN в комплекса. E3 убиквитин лигазите са отговорни за полиубиквитинирането на различни протеини субстрати и с тях могат отчасти да се обяснят плейотропните клетъчни ефекти, наблюдавани при лечението с помалидомид.

In vitro, в присъствието на помалидомид, протеините субстрати Aiolos and Ikaros са таргет за убиквитиниране и последващо разграждане, което води до преки цитотоксични и имуномодулаторни ефекти. *In vivo* терапията с помалидомид води до намаляване на нивата на Ikaros при пациентите с рецидивиран леналидомид-рефрактерен мултиплен миелом.

Клинична ефикасност и безопасност

Помалидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон

Ефикасността и безопасността на помалидомид в комбинация с бортезомиб и ниска доза дексаметазон (Пом+Бтз+НД-Декс) са сравнени с бортезомиб и ниска доза дексаметазон (Бтз+НД-Декс) в едно многоцентрово, рандомизирано, открито проучване фаза III (CC-4047-MM-007) при лекувани преди това възрастни пациенти с мултиплен миелом, които вече са получили най-малко една предходна схема, включваща леналидомид, и са показвали прогресия на заболяването по време на последната терапия или след нея. Общо 559 пациенти са

включени и рандомизирани в проучването: 281 в рамото на Пом+Бтз+НД-Декс и 278 в рамото на Бтз+НД-Декс. 54% от пациентите са мъже с медиана на възрастта за цялата популация 68 години (min, max: 27, 89 години). Приблизително 70% от пациентите са рефрактерни на леналидомид (71,2% при Пом+Бтз+НД-Декс; 68,7% при Бтз+НД-Декс). Приблизително 40% от пациентите са с 1-ви рецидив и приблизително 73% от пациентите са получили бортезомиб като предхождащо лечение.

На пациентите в рамото на Пом+Бтз+НД-Декс са приложени 4 mg помалидомид перорално в Дни 1 до 14 от всеки 21-дневен цикъл. Бортезомиб (1,3 mg/m²/доза) е прилаган на пациентите и в двете рамена на проучването в Дни 1, 4, 8 и 11 от 21-дневния цикъл за Цикли от 1 до 8; и в Дни 1 и 8 от 21-дневния цикъл за Цикли 9 и следващи. Ниска доза дексаметазон (20 mg/ден [\leq 75-годишна възраст] или 10 mg/ден [$>$ 75-годишна възраст]) е прилагана на пациентите и в двете рамена на проучването в Дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 от 21-дневен цикъл за Цикли от 1 до 8; и в Дни 1, 2, 8 и 9 от всеки следващ 21-дневен цикъл от Цикъл 9 нататък. Дозите са намалени и лечението е временно прекъснато или спряно при нужда, за да се контролира токсичността (вж. точка 4.2).

Първичната крайна точка за ефикасност е преживяемост без прогресия (PFS), оценена от Независим комитет за оценка на отговора (Independent Response Adjudication Committee, IRAC), според критериите на IMWG, като е използвана популацията, подлежаща на лечение (ITT). След медиана на проследяване 15,9 месеца медианата на времето на ПБП е 11,20 месеца (95% ДИ: 9,66; 13,73) в рамото на Пом+Бтз+НД-Декс. В рамото на Бтз+НД-Декс медианата на времето на ПБП е 7,1 месеца (95% ДИ: 5,88; 8,48).

Резюме на общите данни за ефикасност е представено в Таблица 8, като е използвана дата на заключване на данните 26 октомври 2017 г. Криви на Kaplan-Meier за ПБП за популацията ITT са представени на Фигура 1.

Таблица 8. Резюме на общите данни за ефикасност

	Пом+Бтз+НД-Декс (N = 281)	Бтз+НД-Декс (N = 278)
ПБП (месеци)		
Медиана ^a на времето (95% ДИ) ^b	11,20 (9,66; 13,73)	7,10 (5,88; 8,48)
HR ^c (95% ДИ), p-стойност ^d		0,61 (0,49; 0,77); <0,0001
ORR, n (%)	82,2%	50,0%
sCR	9 (3,2)	2 (0,7)
CR	35 (12,5)	9 (3,2)
VGPR	104 (37,0)	40 (14,4)
PR	83 (29,5)	88 (31,7)
OR (95% ДИ) ^e , p-стойност ^f		5,02 (3,35; 7,52); <0,001
DoR (месеци)		
Медиана ^a на времето (95% ДИ) ^b	13,7 (10,94; 18,10)	10,94 (8,11; 14,78)
HR ^c (95% ДИ)		0,76 (0,56; 1,02)

Бтз = бортезомиб; ДИ = Доверителен интервал; CR = Пълен отговор (Complete response); DoR = Продължителност на отговора (Duration of response); HR = Кофициент на риск (Hazard Ratio); НД-Декс = ниска доза дексаметазон;

OR = Съотношение на шансовете (Odds ratio); ORR = Честота на общ отговор (Overall response rate);

ПБП = Преживяемост без прогресия; ПОМ = помалидомид; PR = Частичен отговор (Partial Response); sCR = Строг пълен отговор (Stringent complete response); VGPR = Много добър частичен отговор (Very good partial response)

^a Медианата се базира на изчислението по Kaplan-Meier.

^b 95% ДИ за медианата

^c На базата на модел на Cox за пропорционалност на риска

^d p-стойността се основава на стратифициран логаритмичен рангов тест

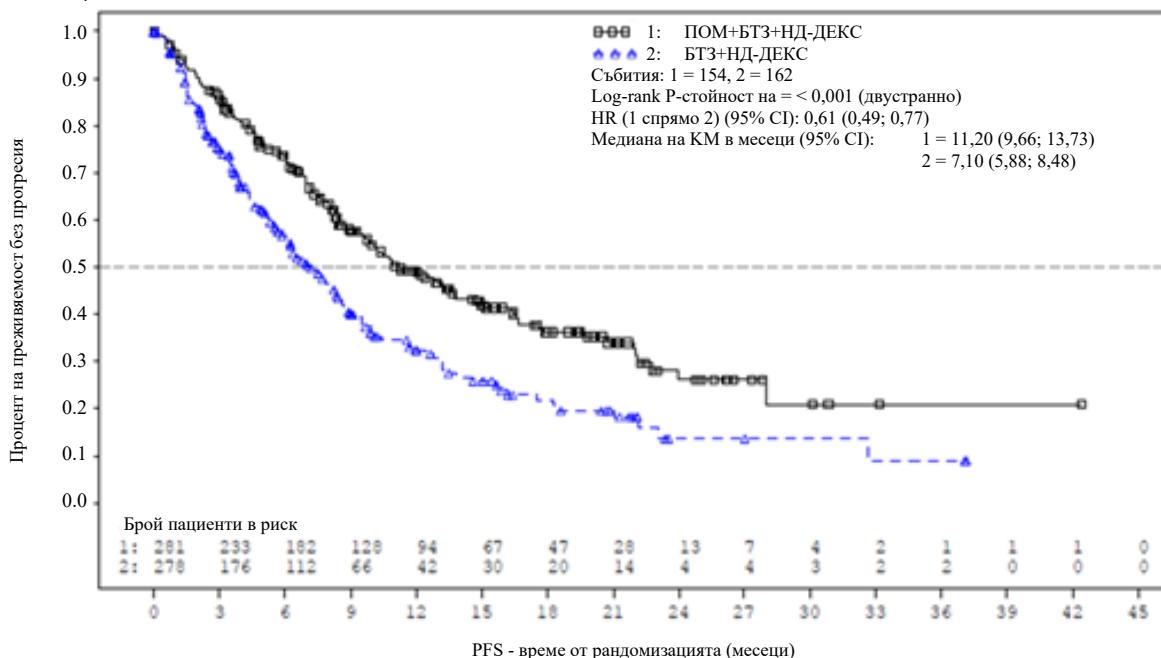
^e Съотношението на шансовете е за Пом+Бтз+НД-Декс:Бтз+НД-Декс

^f p-стойността се основава на CMH тест, стратифициран по възраст (\leq 75 спрямо $>$ 75); брой предишни антимиеломни схеми (1 спрямо $>$ 1), и Бета-2 микроглобулин при скрининга ($<$ 3,5 mg/l спрямо \geq 3,5 mg/l; \leq 5,5 mg/l спрямо $>$ 5,5 mg/l).

Медианата на продължителността на лечението е 8,8 месеца (12 лечебни цикъла) в рамото на Пом+Бтз+НД-Декс и 4,9 месеца (7 лечебни цикъла) в рамото на Бтз+НД-Декс.

Предимството по отношение на ПБП е по-изразено при пациентите, които са получили само една предшестваща терапевтична линия. При пациентите, които са получили 1 предшестваща антимиеломна линия, медианата на времето на ПБП е 20,73 месеца (95% ДИ: 15,11; 27,99) в рамото на Пом+Бтз+НД-Декс и 11,63 месеца (95% ДИ: 7,52; 15,74) в рамото на Бтз+НД-Декс. При лечението с Пом+Бтз+НД-Декс се наблюдава 46% намаление на риска (HR = 0,54; 95% ДИ: 0,36; 0,82).

Фигура 1. Преживяемост без прогресия на основата на преглед от IRAC на отговора според критериите на IMWG (стратифициран логаритмичен рангов тест) (ITT популация)



Дата на заключване на данните: 26 октомври 2017 г.

Окончателен анализ за общая преживяемост (OS), като е използвана дата на заключване на данните 13 май 2022 г. (медиана на периода на проследяване 64,5 месеца), медианата на времето на общата преживяемост (OS) от изчисленията по Kaplan-Meier е 35,6 месеца в рамото на Пом+Бтз+НД-Декс и 31,6 месеца в рамото на Бтз+НД-Декс; HR = 0,94; 95% CI: -0,77; 1,15, с общата честота на събитията 70,0%. Анализът на OS не е коригиран, за да се вземат предвид получените впоследствие терапии.

Помалидомид в комбинация с дексаметазон

Ефикасността и безопасността на помалидомид в комбинация с дексаметазон са оценени в едно многоцентрово, рандомизирано, открито проучване фаза III (CC-4047-MM-003), където помалидомид плюс лечение с ниска доза дексаметазон (Пом + НД-Декс) се сравнява с висока доза дексаметазон, прилаган самостоятелно (ВД-Декс), при възрастни пациенти с рецидивиран и рефрактерен мултиплън миелом с предходно лечение, които са получили най-малко две предишни лечебни схеми, включващи както леналидомид, така и бортезомиб, и са показали прогресия на заболяването при последната терапия. Общо 455 пациенти са били включени в проучването: 302 в групата на Пом + НД-Декс и 153 в групата на ВД-Декс. Мнозинството от пациентите са били мъже (59%) и бели (79%); медианата на възрастта за цялата популация е 64 години (мин, макс.: 35, 87 години).

На пациентите в рамото на Пом + НД-Декс е прилаган 4 mg помалидомид перорално в дни от 1-ви до 21-ви от всеки 28-дневен цикъл. НД-Декс (40 mg) е прилаган веднъж дневно в дни 1-ви, 8-ми, 15-ти и 22-ри от 28-дневен цикъл. При рамото на ВД-Декс, дексаметазон (40 mg) е

прилаган веднъж дневно в дни от 1-ви до 4-ти, от 9-ти до 12-ти и от 17-ти до 20-ти от 28-дневен цикъл. Пациенти > 75-годишна възраст са започнали лечение с 20 mg дексаметазон. Лечението е продължило до прогресия на заболяването.

Първичната крайна точка за ефикасност е преживяемост без прогресия според критериите на Международната работна група за миелом (International Myeloma Working Group, IMWG). За популацията, подлежаща на лечение (ITT) медианата на времето до ПБП оценена от Независим комитет за оценка на отговора (Independent Response Adjudication Committee, IRAC), на базата на IMWG критериите, е 15,7 седмици (95% ДИ: 13,0; 20,1) в рамото на Пом + НД-Декс; изчислената честота на преживяемост без събития за 26 седмици е 35,99% ($\pm 3,46\%$). В рамото на ВД-Декс медианата на времето до ПБП е 8,0 седмици (95% ДИ: 7,0; 9,0); изчислената честота на преживяемост без събития за 26 седмици е 12,15% ($\pm 3,63\%$).

ПБП е оценена при няколко релевантни подгрупи: пол, раса, функционално състояние по ECOG, стратификационни фактори (възраст, популация със заболяване, предишни антимиеломни терапии [2, > 2]), подбрани параметри с прогностично значение (изходно ниво на бета-2 микроглобулин, изходни нива на албумин, бъбречно увреждане на изходно ниво и цитогенетичен риск) и експозиция и рефрактерност на предишни антимиеломни терапии. Независимо от оценяваната подгрупа, ПБП в общи линии е съвместима с наблюдаваната при ITT популацията и за двете групи на лечение.

ПБП е обобщена в Таблица 9 за ITT популацията. Кривата на Kaplan-Meier за ПБП при ITT популацията е дадена на Фигура 2.

Таблица 9: Време на преживяемост без прогресия според прегледа на IRAC въз основа на IMWG критериите (стратифициран логаритмичен рангов тест (log-rank test)) (ITT популация)

	Пом + НД-Декс (N = 302)	ВД-Декс (N = 153)
Преживяемост без прогресия (ПБП), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Цензурирани, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
С прогресия/починали, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Време на преживяемост без прогресия (седмици)		
Медиана ^a	15,7	8,0
Двустранен 95% ДИ ^b	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Коефициент на риск (Пом + НД-Декс:ВД-Декс) двустранен 95% ДИ ^c	0,45 [0,35; 0,59]	
Log-rank тест двустранна P-стойност ^d	< 0,001	

Бележка: ДИ = Доверителен интервал; IRAC = Independent Review Adjudication Committee; NE = Не може да бъде изчислено.

^a Медианата се базира на изчислението по Kaplan-Meier.

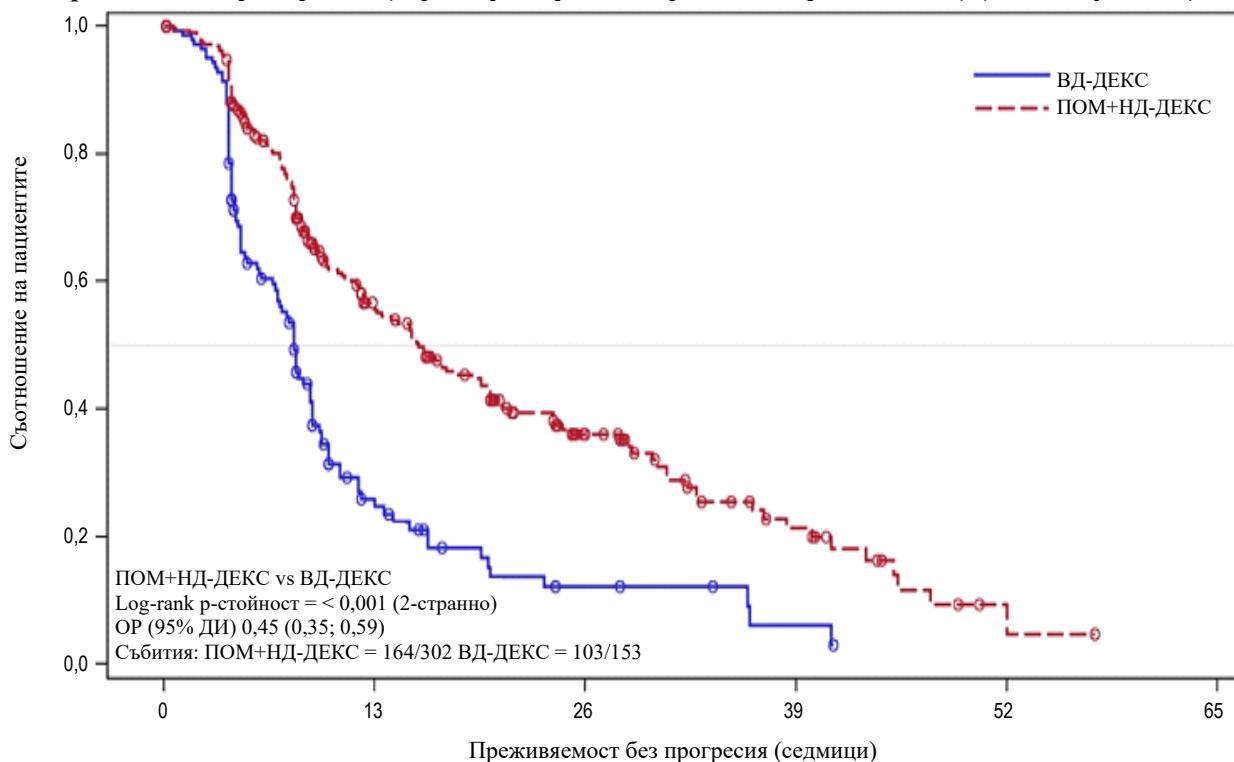
^b 95% доверителен интервал за медианата на времето на преживяемост без прогресия.

^c На базата на модела Cox за пропорционалност на риска, сравняващ рисковите функции, свързани с групите на лечение, стратифицирани по възраст (≤ 75 спр. > 75), популация със заболяване (рефрактерна и на леналидомид, и на бортезомиб спр. нерефрактерна и на двете активни вещества) и брой предишни антимиеломни терапии (= 2 спр. > 2).

^d Р-стойността се основава на стратифициран логаритмичен рангов тест със същите фактори на стратификация както и модела Cox по-горе.

Дата на заключване на данните: 07 септември 2012 г.

Фигура 2. Преживяемост без прогресия въз основа на прегледа на IRAC на отговора според IMWG критериите (стратифициран логаритмичен рангов тест) (ITT популация)



Дата на заключване на данните: 07 септември 2012 г.

Общата преживяемост е главната вторична крайна точка в проучването. Общо 226 (74,8%) от пациентите на Пом + НД-Декс и 95 (62,1%) от пациентите на ВД-Декс са били живи към датата на заключване на данните (07 септември 2012 г.). Медианата на времето на ОП от изчисленията по Kaplan-Meier не е достигната за Пом + НД-Декс, но се очаква да бъде най-малко 48 седмици, което е по-ниската граница на 95%-ния ДИ. Медианата на времето на ОП за рамото на ВД-Декс е 34 седмици (95% ДИ: 23,4; 39,9). Честотата на липса на събитие за 1 година е 52,6% ($\pm 5,72\%$) за рамото на Пом + НД-Декс и 28,4% ($\pm 7,51\%$) за рамото на ВД-Декс. Разликата в ОП между двете рамена на лечение е статистически значима ($p < 0,001$).

Общата преживяемост за ITT популацията е обобщена в Таблица 10. Кривите на Kaplan-Meier за ОП за ITT популацията са дадени на Фигура 3.

Въз основа на резултатите за крайните точки за ПБП и за ОП, Комитетът за наблюдение на данните, създаден за това проучване, препоръчва проучването да бъде завършено и пациентите в рамото на ВД-Декс да бъдат прехвърлени в рамото на Пом + НД-Декс.

Таблица 10: Обща преживяемост: ITT популация

	Статистика	Пом + НД-Декс (N = 302)	ВД-Декс (N = 153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Цензурирани	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Починали	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Време на преживяемост (седмици)	Медиана ^a	NE	34,0
	Двустранен 95% ДИ	[48,1, NE]	[23,4; 39,9]
Коефициент на рисък (Пом + НД-Декс:ВД-Декс) [двустранен 95% ДИ ^c]		0,53[0,37; 0,74]	
Log-rank Test двустранна Р-стойност ^d		< 0,001	

Бележка: ДИ = Доверителен интервал. NE = Не може да бъде изчислено.

^a Медианата се базира на изчислението по Kaplan-Meier.

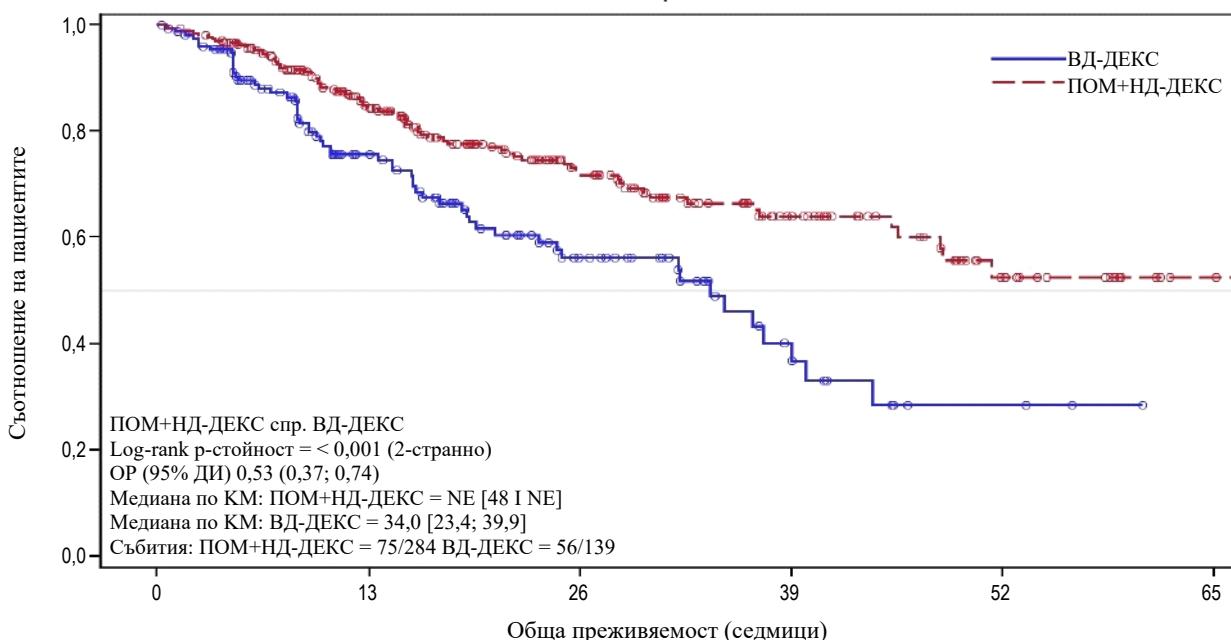
^b 95% доверителен интервал за медианата на времето на общая преживяемост.

^c На базата на модела Cox за пропорционалност на риска, сравняващ рисковите функции, свързани с групите на лечение.

^d p-стойността се основава на нестратифициран логаритмичен рангов тест.

Дата на заключване на данните: 07 септември 2012 г.

Фигура 3. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост (ITT популация)



Дата на заключване на данните: 07 септември 2012 г.

Педиатрична популация

В открито проучване фаза 1 с една терапевтична група и с увеличаване на дозата максималната поносима доза (МПД) и/или препоръчителната доза за фаза 2 (ПДФ2) на помалидомид при педиатрични пациенти е определена на $2,6 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$, прилагана перорално от Ден 1 до Ден 21 на повтарящ се 28-дневен цикъл.

Не е демонстрирана ефикасност в открито многоцентрово, паралелногрупово проучване фаза 2, проведено с 52 лекувани с помалидомид педиатрични пациенти на възраст от 4 до 18 години с рецидивиращ или прогресиращ високостепенен глиом, медумобластом, епендимом или дифузен глиом на понса (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG) с първична локация в централната нервна система (ЦНС).

В проучването фаза 2 двама пациенти в групата с високостепенен глиом ($N = 19$) са постигнали отговор съгласно дефиницията по протокол; единият от тези пациенти е постигнал частичен отговор (partial response, PR), а другият пациент е постигнал дългосрочно стабилизиране на заболяването (stable disease, SD), което е довело до честота на обективен отговор (objective response, OR) и дългосрочно SD 10,5% (95% доверителен интервал [CI]: 1,3, 33,1). Един пациент в групата с епендимом ($N = 9$) е постигнал дългосрочно SD, което е довело до честота на обективен отговор (OR) и дългосрочно SD 11,1% (95% CI: 0,3, 48,2). При нито един от оценимите пациенти в групата с дифузен глиом на понса (DIPG) ($N = 9$) и в групата с медулобластом ($N = 9$) не са наблюдавани OR или дългосрочно SD. Нито една от 4-те паралелни групи, оценявани в това проучване фаза 2, не е постигнала първичната крайна точка за честота на обективен отговор или дългосрочно стабилизиране на заболяването.

Общинят профил на безопасност на помалидомид при педиатрични пациенти съответства на известния профил за безопасност при възрастни. Фармакокинетичните (ФК) параметри са оценени в интегриран ФК анализ на проучванията от фаза 1 и фаза 2 и е установено, че няма съществена разлика в сравнение с наблюдаваните при възрастни пациенти (вж. точка 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Помалидомид се абсорбира, като достига максимална плазмена концентрация (C_{max}) между 2 и 3 часа и минимум 73% се абсорбира след прием на единична перорална доза. Системната експозиция (AUC) на помалидомид нараства почти линейно и пропорционално на дозата. След многократно прилагане помалидомид има коефициент на кумулиране от 27 до 31% на AUC.

Едновременното приложение с храна с високо съдържание на мазнини и калории забавя скоростта на абсорбция, намалявайки средната плазмена C_{max} приблизително с 27%, но има минимален ефект върху общата степен на абсорбция с приблизително 8% намаление на средната AUC. Следователно помалидомид може да се прилага без оглед на приема на храна.

Разпределение

Помалидомид има среден привиден обем на разпределение (Vd/F) между 62 и 138 l в стационарно състояние. Помалидомид се разпределя в семенната течност на здрави доброволци в концентрация приблизително 67% от плазменото ниво 4 часа след прием на дозата (приблизително T_{max}) след 4 дни еднократно дневно прилагане на доза от 2 mg. *In vitro* свързването на енantiомерите на помалидомид с протеини в човешката плазма варира от 12% до 44% и не зависи от концентрацията.

Биотрансформация

Помалидомид е основният циркулиращ компонент (приблизително 70% от плазмената радиоактивност) *in vivo* при здрави доброволци, които получават единична перорална доза [^{14}C]-помалидомид (2 mg). Няма >10% метаболити спрямо основното съединение или общото радиоактивно вещество в плазмата.

Преобладаващите метаболитни пътища на екскретираното радиоактивно вещество са хидроксилиране с последващо глюкурониране или хидролиза. *In vitro* е установено, че CYP1A2 и CYP3A4 са основните ензими, включени в CYP-медираното хидроксилиране на помалидомид, с допълнително второстепенно участие на CYP2C19 и CYP2D6. Помалидомид също е и субстрат на P-гликопротеин *in vitro*. Едновременното приложение на помалидомид със силния инхибитор на CYP3A4/5 и P-gp кетоконазол или със силния индуктор на CYP3A4/5 карбамазепин няма клинично значим ефект върху експозицията на помалидомид.

Едновременното приложение на силния инхибитор на CYP1A2 флуоксамин с помалидомид в присъствието на кетоконазол увеличава средната експозиция на помалидомид до 107% с 90% доверителен интервал [91% до 124%] в сравнение с помалидомид плюс кетоконазол. При второ проучване за оценка на приноса само на инхибитор на CYP1A2 за промените в метаболизма, едновременното приложение само на флуоксамин с помалидомид увеличава средната експозиция на помалидомид до 125% с 90% доверителен интервал [98% до 157%] в сравнение само с помалидомид. Ако силни инхибитори на CYP1A2 (напр. ципрофлоксацин, еноксацин и флуоксамин) се прилагат едновременно с помалидомид, намалете дозата помалидомид на 50%. Въпреки че е известно, че тютюнопушенето индуцира изоформа CYP1A2, приложението на помалидомид при пушачи няма клинично значим ефект върху експозицията на помалидомид в сравнение с експозицията на помалидомид, наблюдавана при непушачи.

Въз основа на данни *in vitro* помалидомид не е инхибитор или индуктор на цитохром P-450 изоензимите и не инхибира проучените лекарствени транспортери. Клинично значими взаимодействия не се очакват, когато помалидомид се прилага едновременно със субстрати на тези пътища.

Елиминиране

Помалидомид се елиминира с плазмен полуживот с медиана приблизително 9,5 часа при здрави доброволци и приблизително 7,5 часа при пациенти с мултиплен миелом. Помалидомид има среден общ телесен клирънс (CL/F) приблизително 7-10 l/час.

След еднократно перорално приложение на [¹⁴C] -помалидомид (2 mg) на здрави доброволци, приблизително 73% и 15% от радиоактивната доза се елиминира съответно чрез урината и фекеса, като приблизително 2% и 8% от радиовъглерода в дозата се елиминира като помалидомид в урината и фекеса.

Помалидомид се метаболизира екстензивно преди екскрецията, като получените метаболити се елиминират предимно чрез урината. Трите преобладаващи метаболита в урината (образувани посредством хидролиза или хидроксилиране с последващо глюкурониране) представляват съответно приблизително 23%, 17% и 12% от дозата в урината.

CYP-зависимите метаболити представляват приблизително 43% от общата екскретирана радиоактивност, докато CYP-независимите хидролизни метаболити представляват 25%, а екскрецията на непроменен помалидомид представлява 10% (2% в урината и 8% във фекеса).

Популационна фармакокинетика (ФК)

Въз основа на популационен ФК анализ с използване на двукомпартиментен модел, здравите доброволци и пациентите с MM имат сравним привиден клирънс (CL/F) и привиден централен обем на разпределение (V_2/F). В периферните тъкани помалидомид се поема преференциално от тумори с привиден периферен клирънс на разпределение (Q/F) и привиден периферен обем на разпределение (V_3/F) съответно 3,7-пъти и 8-пъти по-висок, отколкото при здравите доброволци.

Педиатрична популация

След единична перорална доза помалидомид при деца и млади възрастни с рециклиращ или прогресиращ първичен мозъчен тумор медианата на T_{max} настъпва от 2 до 4 часа след дозата и съответства на средногеометрични стойности на C_{max} (CV%) 74,8 (59,4%), 79,2 (51,7%) и 104 (18,3%) ng/ml, съответно при дозови нива 1,9, 2,6 и 3,4 mg/m². AUC₀₋₂₄ и AUC_{0-inf} следват подобни тенденции с обща експозиция в диапазона от около 700 до 800 h ng/ml при 2-те по-ниски дози и около 1 200 h ng/ml при високата доза. Изчисленият полуживот е бил в диапазона от около 5 до 7 часа.

Не са установени ясни тенденции, относими към стратификацията по възраст и употреба на стероид при МДП.

Като цяло данните предполагат, че AUC се повишава приблизително пропорционално на увеличаването на дозата помалидомид, докато повищението на C_{max} най-общо е по-малко от пропорционалното.

Фармакокинетиката на помалидомид след перорално приложение на дози от 1,9 mg/m²/ден до 3,4 mg/m²/ден е определена при 70 пациенти на възраст от 4 до 20 години в интегриран анализ на проучвания фаза 1 и фаза 2 върху рециклиращи или прогресиращи мозъчни тумори в педиатричната популация. Профилите концентрация/време на помалидомид се описват добре с еднокомпартиментен ФК модел с абсорбция и елиминиране от първи порядък. Помалидомид показва линейна и независеща от времето ФК с умерена вариабилност. Обичайните стойности на CL/F, Vc/F, Ka, lag time на помалидомид са съответно 3,94 l/h, 43,0 l, 1,45 h⁻¹ и 0,454 h. Терминалният елиминационен полуживот на помалидомид е 7,33 часа. С изключение на площта на телесната повърхност (body surface area, BSA), никоя от изследваните ковариати, включително възраст и пол, не оказва ефект върху ФК на помалидомид. Въпреки че BSA е

идентифицирана като статистически значима ковариата на CL/F и Vc/F на помалидомид, влиянието на BSA върху параметрите на експозицията не се счита за клинично значимо.

Като цяло няма съществена разлика във ФК на помалидомид при деца и възрастни пациенти.

Старческа възраст

Въз основа на популационни фармакокинетични анализи при здрави доброволци и пациенти с мултиплен миелом не се наблюдава никакво значимо въздействие на възрастта (19-83 години) върху пероралния клирънс на помалидомид. В клинични проучвания не се изисква коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (> 65 години) с експозиция на помалидомид (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Популационните фармакокинетични анализи показват, че фармакокинетичните параметри на помалидомид не се засягат съществено при пациенти с бъбречно увреждане (дефинирано посредством креатининовия клирънс или изчислената скорост на гломерулна филтрация [eGFR]) в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция ($\text{CrCl} \geq 60 \text{ mL/минута}$). Средната нормализирана експозиция (AUC) на помалидомид е 98,2% при 90% доверителен интервал [77,4% до 120,6%] при пациенти с умерено бъбречно увреждане ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ mL/минута/1,73 m}^2$) в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Средната нормализирана експозиция (AUC) на помалидомид е 100,2% при 90% доверителен интервал [79,7% до 127,0%] при пациенти с тежко бъбречно увреждане, които нямат нужда от диализа ($\text{CrCl} < 30$ или $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/минута/1,73 m}^2$), в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Средната нормализирана експозиция (AUC) на помалидомид се увеличава с 35,8% с 90% ДИ [7,5% до 70,0%] при пациенти с тежко бъбречно увреждане, които имат нужда от диализа ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/минута}$, изискващи диализа), в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Средните промени в експозицията на помалидомид при всяка от тези групи с бъбречно увреждане не са с величина, която да налага корекции на дозата.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните параметри са леко изменени при пациентите с чернодробно увреждане (дефинирано по критериите на Child-Pugh) в сравнение със здрави доброволци. Средната експозиция на помалидомид се увеличава с 51% с 90% доверителен интервал [9% до 110%] при пациенти с леко чернодробно увреждане в сравнение със здрави доброволци. Средната експозиция на помалидомид се увеличава с 58% с 90% доверителен интервал [13% до 119%] при пациенти с умерено чернодробно увреждане в сравнение със здрави доброволци. Средната експозиция на помалидомид се увеличава с 72% с 90% доверителен интервал [24% до 138%] при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение със здрави доброволци. Средните увеличения на експозицията на помалидомид при всяка от тези групи с увреждане не са от такава величина, която да налага корекции в схемата или дозата (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания за токсичност при многократно прилагане

При пълхове, хроничното приложение на помалидомид в дози от 50, 250 и 1000 mg/kg/ден в продължение на 6 месеца се понася добре. Не са наблюдавани нежелани находки до 1000 mg/kg/ден (175-кратна експозиция спрямо клиничната доза от 4 mg).

При маймуни, помалидомид е оценен в проучвания с многократно прилагане с продължителност до 9 месеца. В тези проучвания маймуните показват по-голяма чувствителност към ефектите на помалидомид отколкото пълховете. Основните токсични ефекти, наблюдавани при маймуни, са свързани с хематопоетичната/лимфоретикуларната система. В 9-месечното проучване при маймуни с дози от 0,05, 0,1 и 1 mg/kg/ден се наблюдават

заболеваемост и ранно евтаназиране на 6 животни при дозата от 1 mg/kg/ден и се приписват на имуносупресивни ефекти (стафилококова инфекция, намален брой лимфоцити в периферната кръв, хронично възпаление на дебелото черво, хистологично лимфоидно изчерпване и хипоцелуларитет на костния мозък) при висока експозиция на помалидомид (15-кратна експозиция спрямо клиничната доза от 4 mg). Тези имуносупресивни ефекти водят до ранно евтаназиране на 4 маймуни поради влошено здравословно състояние (воднисти изпражнения, липса на апетит, намален прием на храна и загуба на тегло); хистопатологичната оценка на тези животни показва хронично възпаление на дебелото черво и вилозна атрофия на тънкото черво. Стафилококова инфекция се наблюдава при 4 маймуни; 3 от тези животни отговарят на лечение с антибиотици, 1 умира без лечение. Освен това находки, съвместими с миелогенна левкемия, довеждат до евтаназиране на 1 маймун; клиничните наблюдения и клиничната патология и/или измененията в костния мозък, наблюдавани при това животно, са съвместими с имуносупресия. Минимална или лека пролиферация на жълчните канали със свързано увеличение на ALP и GGT също се наблюдават при 1 mg/kg/ден. Оценката на възстановили се животни показва, че всички свързани с лечението находки са обратими след 8 седмици от прекратяване на приложението, с изключение на пролиферацията на вътречернодробните жълчни канали, наблюдавана при 1 животно в групата на 1 mg/kg/ден. Нивото без наблюдавани нежелани ефекти (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) е 0,1 mg/kg/ден (0,5-кратна експозиция спрямо клиничната доза от 4 mg).

Генотоксичност/карциногенност

Помалидомид не е мутагенен при тестове за мутации при бактерии и бозайници и не индуцира хромозомни аберации в човешките лимфоцити от периферна кръв или образуване на микронуклеуси в полихроматичните еритроцити в костния мозък при плъхове, на които са прилагани дози до 2000 mg/kg/ден. Не са провеждани проучвания за канцерогенност.

Фертилитет и ранно ембрионално развитие

В едно проучване по отношение на фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове помалидомид се прилага на мъжки и женски животни в дози 25, 250 и 1000 mg/kg/ден. Маточният преглед на гестационен ден 13 показва намаление на средния брой жизнеспособни ембриони и увеличение на постимплантационните загуби при всички дозови нива. Следователно NOAEL за тези наблюдавани ефекти е < 25 mg/kg/ден (AUC_{24h} е 39960 ng•h/ml (нанограм•час/милилитър) при тази най-ниска изпитвана доза, а експозицията е 99 пъти клиничната доза от 4 mg). Когато третирани мъжки животни в това проучване са чифтосани с нетретирани женски, всички утеринни параметри са сравними с контролите. Въз основа на тези резултати наблюдаваните ефекти се приписват на третирането на женските животни.

Ембриофетално развитие

Установено е, че помалидомид е тератогенен и при плъхове, и при зайци, когато се прилага в периода на основната органогенеза. При проучването за токсичност за ембриофеталното развитие при плъхове, малформации като липса на пикочен мехур, липса на щитовидна жлеза и срастване и дислокация на лумбални и торакални прешленни тела (централни и/или неврални дъги) се наблюдават при всички дозови нива (25, 250 и 1000 mg/kg/ден).

При това проучване не се наблюдава токсичност при майката. Следователно NOAEL на майката е 1000 mg/kg/ден, а NOAEL за токсичността за развитието е < 25 mg/kg/ден (AUC_{24h} е 34340 ng•h/ml на гестационен ден 17 при тази най-ниска изпитвана доза, а експозицията е 85 пъти клиничната доза от 4 mg). При зайци помалидомид в дози в диапазон от 10 до 250 mg/kg, води до малформации при ембриофеталното развитие. Увеличена честота на сърдечни аномалии се наблюдава при всички дози със значително увеличение при 250 mg/kg/ден. При 100 и 250 mg/kg/ден има леки увеличения на постимплантационните загуби и леки намаления на телесното тегло на фетусите. При 250 mg/kg/ден малформациите на фетуса включват аномалии на крайниците (стънати и/или ротирани предни и/или задни крайници, несвързан или липсващ пръст) и свързани с това скелетни малформации (липса на осификация

на метакарпалната кост, разминаване на фалангата и метакарпалната кост, липсващ пръст, липса на осификация на фалангата и къса, неосифицирана или огъната тибия); умерена дилатация на латералното мозъчно стомахче; аномалия в положението на дясната субклавиална артерия; липсващ среден лоб на белия дроб; нископоставен бъбрек; променена морфология на черния дроб; непълно или изобщо невкостен таз; увеличен среден брой допълнителни ребра в торакса и намален среден брой вкостени глезнени кости. Слабо намаление на наддаването на телесно тегло на майката, значимо редуциране на триглицеридите и значимо намаление на абсолютното и относителното тегло на слезката се наблюдават при 100 и 250 mg/kg/ден. NOAEL на майката е 10 mg/kg/ден, а NOAEL за развитието е < 10 mg/kg/ден (AUC_{24h} е 418 ng•h/ml на гестационен ден 19 при тази най-ниска изпитвана доза, което е подобно на полученото от клинична доза 4 mg).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Манитол (E421)
Нишесте, прежелатинизирано
Натриев стеарилфумарат

Състав на капсулата

Innovid 1 mg твърди капсули
Желатин
Титанов диоксид (E171)
Индиготин (E132)
Жълт железен оксид (E172)
Бяло и черно мастило

Innovid 2 mg твърди капсули
Желатин
Титанов диоксид (E171)
Индиготин (E132)
Жълт железен оксид (E172)
Еритрозин (E127)
Бяло мастило

Innovid 3 mg твърди капсули
Желатин
Титанов диоксид (E171)
Индиготин (E132)
Жълт железен оксид (E172)
Бяло мастило

Innovid 4 mg твърди капсули
Желатин
Титанов диоксид (E171)
Индиготин (E132)
Брилиантно синьо FCF (E133)
Бяло мастило

Печатно мастило

Бяло мастило (Imnovid всички твърди капсули)

Шеллак

Титанов диоксид (Е171)

Симетикон

Пропиленгликол (Е1520)

Амониев хидроксид (Е527)

Черно мастило (Imnovid 1 mg твърди капсули)

Шеллак

Черен железен оксид (Е172)

Пропиленгликол (Е1520)

Амониев хидроксид (Е527)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Капсулите са опаковани в блистери от поливинилхлорид (PVC)/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE), запечатани с алуминиево фолио.

Опаковки по 14 или 21 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Капсулите не трябва да се отварят или чупят. Ако прах от помалидомид влезе в контакт с кожата, тя трябва да се измие незабавно и обилно със сапун и вода. Ако помалидомид влезе в контакт с лигавици, те трябва да се промият обилно с вода.

Медицинските специалисти и болногледачите трябва да използват ръкавици за еднократна употреба, когато работят с блистера или капсулите. След това ръкавиците трябва да се свалят внимателно, за да се предотврати експозиция на кожата, да се поставят в полиетиленова торбичка с "цип" и да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. После ръцете трябва да се измият добре със сапун и вода. Жени, които са бременни или подозират, че може да са бременни, не трябва да работят с блистера или капсулите (вж. точка 4.4).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Неизползваният лекарствен продукт трябва да се върне на фармацевта.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Imnovid 1 mg твърди капсули

EU/1/13/850/001
EU/1/13/850/005

Imnovid 2 mg твърди капсули

EU/1/13/850/002
EU/1/13/850/006

Imnovid 3 mg твърди капсули

EU/1/13/850/003
EU/1/13/850/007

Imnovid 4 mg твърди капсули

EU/1/13/850/004
EU/1/13/850/008

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 05 август 2013 г.

Дата на последно подновяване: 24 април 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА
ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Нидерландия

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/EО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уеб портал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/рисък, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**
1. Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува подробностите на програма за контролиран достъп с националните компетентни органи и трябва да приложи съответната програма на територията на страната, за да гарантира, че:
 - Преди пускането на пазара всички лекари, които имат намерение да предписват Imnovid и всички фармацевти, които може да отпускат Imnovid, са получили пряко съобщение до медицинските специалисти, както е описано по-долу.
 - Преди предписване (когато е приложимо и съгласувано с националните компетентни органи - преди отпускането) всички медицински специалисти, които имат намерение да предписват (и отпускат) Imnovid са снабдени с Обучителен комплект за медицински специалисти, който съдържа следното:
 - Обучителна брошура за медицински специалисти
 - Обучителни брошури за пациентите

- Карта на пациента
 - Формуляри за информираност относно риска
 - Информация къде да се намери актуалната Кратка характеристика на продукта (КХП)
2. ПРУ трябва да приложи програма за предпазване от бременността (ППБ) във всяка държава членка. Подробностите на ППБ трябва да са съгласувани с националните компетентни органи във всяка държава членка и да се приложат преди пускането на лекарствения продукт на пазара.
 3. ПРУ трябва да съгласува окончателния текст на Прякото съобщение до медицинските специалисти и съдържанието на Обучителния комплект за медицински специалисти с националните компетентни органи във всяка държава членка преди пускането на лекарствения продукт на пазара и да гарантира, че материалите съдържат основните елементи, както е описано по-долу.
 4. ПРУ трябва да съгласува прилагането на програмата за контролиран достъп във всяка държава членка.

Основни елементи, които трябва да бъдат включени

Пряко съобщение до медицинските специалисти (преди пускането на пазара)

Прякото съобщение до медицинските специалисти трябва да се състои от две части:

- Основен текст, съгласуван със СНМР
- Национални специфични изисквания, съгласувани с националните компетентни органи, относно:
 - Разпространението на лекарствения продукт
 - Процедури, които да гарантират, че всички съответни мерки са предприети преди отпускането на Imnovid

Обучителен комплект за медицински специалисти

Обучителният комплект за медицински специалисти трябва да съдържа следните елементи:

Обучителна брошура за медицински специалисти

- Кратка информация за помалидомид
- Максимална продължителност на предписаното лечение
 - 4 седмици за жени с детероден потенциал
 - 12 седмици за мъже и жени без детероден потенциал
- Необходимостта да се избягва експозиция на фетуса, поради тератогенността на помалидомид при животни, и очаквания тератогенен ефект на помалидомид при хора
- Ръководство за работа с блистера или капсулите Imnovid за медицински специалисти и болногледачи
- Задължения на медицинските специалисти, които възнамеряват да предписват или отпускат Imnovid
 - Необходимостта да осигури изчерпателно съветване и консултация за пациентите
 - Това, че пациентите трябва да бъдат способни да спазват изискванията за безопасна употреба на Imnovid
 - Необходимостта да се осигурят на пациентите съответните обучителна брошура за пациента, карта на пациента и/или еквивалентен инструмент
- Съвети за безопасност, отнасящи се до всички пациенти
 - Описание и лечение при тромбоцитопения, включително честота според клинични проучвания
 - Описание и лечение на сърдечна недостатъчност
 - Местни наредби за отпускане на предписан помалидомид, специфични за всяка страна

- Всички неизползвани капсули трябва да се върнат на фармацевта в края на лечението
 - Пациентът не трябва да дарява кръв по време на лечението (включително при прекъсвания на приема на дозата) и до поне 7 дни след спиране на приема на Imnovid
- Описание на ППБ и категоризиране на пациентите по пол и детероден потенциал
 - Алгоритъм за прилагане на ППБ
 - Определение за жени с детероден потенциал (ЖДРП) и действия, които предписващият лекар трябва да предприеме, ако не е сигурен
- Съвети за безопасност за жени с детероден потенциал
 - Необходимост да се избегне експозиция на фетуса
 - Описание на ППБ
 - Необходимост от ефективна контрацепция (дори ако жената е с аменорея) и определение за ефективна контрацепция
 - Ако тя има нужда да промени или да спре използването на нейния метод за контрацепция, тя трябва да информира:
 - Лекаря, предписал нейната контрацепция, че тя е на помалидомид
 - Лекаря, предписал помалидомид, че тя е спряла или променила нейния метод на контрацепция
 - Схема на тестовете за бременност
 - Съвет за подходящи тестове
 - Преди започване на лечението
 - По време на лечението въз основа на метода за контрацепция
 - След края на лечението
 - Необходимостта от незабавно спиране на Imnovid при подозрение за бременност
 - Необходимост от незабавно уведомяване на лекуващия лекар при подозрение за бременност
- Съвети за безопасност за мъже
 - Необходимост да се избегне експозиция на фетуса
 - Необходимост да се използват презервативи, ако сексуалната им партньорка е бременна или е ЖДРП, която не използва ефективна контрацепция (дори мъжът да е вазектомиран)
 - По време на лечението с Imnovid
 - Поне 7 дни след последната доза
 - Че не трябва да дарява сперма по време на лечението (включително при прекъсвания на приема на дозите) и в продължение на поне 7 дни след спирането на лечението с Imnovid
 - Че незабавно трябва да уведоми лекуващия лекар, ако партньорката му забременее, докато той приема Imnovid или скоро след като е спрал приема на Imnovid
- Изисквания в случай на бременност
 - Инструкции, че Imnovid трябва незабавно да се спре при подозрение за бременност, при пациенти от женски пол
 - Необходимост пациентите задължително да се насочват към лекар специалист или с опит в областта на тератологията и нейното диагностициране за оценка и консултация
 - Данни за контакт на местно ниво за незабавно съобщаване на подозирана бременност
 - Формуляр за съобщаване на бременност
- Данни за контакт на местно ниво за съобщаване на нежелани реакции

Обучителни брошури за пациентите

Обучителните брошури за пациентите трябва да бъдат 3 вида:

- Брошюра за пациенти от женски пол с детероден потенциал и техния партньор

- Брошура за пациенти от женски пол без детероден потенциал
- Брошура за пациенти от мъжки пол

Всички обучителни брошури за пациентите трябва да съдържат следните елементи:

- Че помалидомид е тератогенен при животни и се очаква да е тератогенен при хора
- Че помалидомид може да причини тромбоцитопения и необходимост от редовни кръвни изследвания
- Описание на картата на пациента и необходимостта от нея
- Ръководство за работа с Imnovid за пациенти, болногледачи и членове на семейството
- Национални или други приложими специфични договорености за предписване и отпускане на Imnovid
- Че пациентът не трябва да дава Imnovid на други лица
- Че пациентът не трябва да дарява кръв по време на лечението (включително при прекъсвания на приема на дозите) и поне 7 дни след спирането на лечението с Imnovid
- Че пациентът трябва да уведоми своя лекар за появата на всякакви нежелани реакции
- Всички неизползвани капсули трябва да бъдат върнати на фармацевта в края на лечението

В съответните обучителни брошури за пациентите трябва да бъде предоставена и следната информация::

Брошура за пациенти от женски пол с детероден потенциал

- Необходимост да се избегне експозиция на фетуса
- Описание на ППБ
- Необходимост от ефективна контрацепция и определение за ефективна контрацепция
- Ако тя има нужда да промени или да спре използването на нейния метод за контрацепция, тя трябва да информира:
 - Лекаря, предписал нейната контрацепция, че тя е на помалидомид
 - Лекаря, предписал помалидомид, че тя е спряла или променила нейния метод на контрацепция
- Схема на тестовете за бременност
 - Преди започване на лечението
 - По време на лечението (включително при прекъсвания на приема на дозите), поне всеки 4 седмици, освен в случай на потвърдена тубарна стерилизация
 - След края на лечението
- Необходимост незабавно да се спре Imnovid при подозрение за бременност
- Необходимост незабавно да се уведоми своя лекар при подозрение за бременност

Брошура за пациенти от мъжки пол

- Необходимост да се избегне експозиция на фетуса
- Необходимост да се използват презервативи, ако сексуалната партньорка е бременна или ЖДРП, която не използва ефективна контрацепция (дори ако мъжът е имал вазектомия)
 - По време на лечението с Imnovid (включително при прекъсвания на приема на дозите)
 - Поне 7 дни след последната доза.
- Че незабавно трябва да уведоми лекуващия лекар, ако партньорката му забременее
- Че не трябва да дарява сперма по време на лечението (включително при прекъсвания на приема на дозите) и в продължение на поне 7 дни след спирането на лечението с Imnovid

Карта на пациента или еквивалентен инструмент

Картата на пациента трябва да съдържа следните елементи:

- Потвърдение, че е извършена подходящата консултация
- Документиране на детеродния статус

- Квадратче за отметка (или подобно), която лекарят поставя, за да потвърди, че пациентът използва ефективна контрацепция (ако е жена с детероден потенциал)
- Дати и резултати от тестовете за бременност

Формуляри за информираност относно риска

Трябва да има 3 вида формуляри за информираност относно риска:

- Жени с детероден потенциал
- Жени без детероден потенциал
- Пациент от мъжки пол

Всички формуляри за информираност относно риска трябва да съдържат следните елементи:

- предупреждение за тератогенност
- пациентите получават подходяща консултация преди започване на лечението
- потвърждение, че пациентът разбира риска, свързан с помалидомид и на мерките на ППБ
- дата на консултиране
- данни за пациента, подпись и дата
- име на предписващия, подпись и дата
- целта на този документ, т.е. според посоченото в ППБ: „Целта на формуляра за информираност относно риска е да предпази пациентите и евентуалните фетуси, като гарантира, че пациентите са напълно информирани и разбират риска от тератогенност и други нежелани реакции, свързани с употребата на помалидомид. Този документ не представлява договор и не освобождава никого от неговите/нейните отговорности, свързани с безопасната употреба на продукта и предотвратяване на експозиция на фетуса.”

Формулярите за информираност относно риска за жени с детероден потенциал трябва също да включват:

- Потвърждение, че лекарят е обсъдил следното:
 - необходимостта да се избегне експозиция на фетуса
 - ако е бременна или планира да забременее, не трябва да приема помалидомид
 - че тя разбира необходимостта да избягва употребата на помалидомид по време на бременност и да прилага ефективни мерки за контрацепция без прекъсване поне 4 седмици преди началото на лечението, през целия курс на лечението и поне 4 седмици след края на лечението
 - че ако се наложи да промени или прекрати употребата на използвания метод за контрацепция, тя трябва да уведоми:
 - лекаря, предписал контрацепцията, че приема Imnovid
 - лекаря, предписал Imnovid, че е прекратила или променила използвания метод за контрацепция
 - за необходимостта от тестове за бременност, тоест преди лечение, поне 4 седмици преди началото на лечението
 - за необходимостта да спре Imnovid незабавно при подозрение за бременност
 - за необходимостта да се свърже с лекаря си незабавно при подозрение за бременност
 - че тя не трябва да дава лекарството на други лица
 - че тя не трябва да дарява кръв по време на лечението (включително при прекъсвания на приема на дозите) и в продължение на поне 7 дни след спирането на Imnovid
 - че тя трябва да върне капсулите на фармацевта след края на лечението

Формулярите за информираност относно риска за жени без детероден потенциал трябва също да включват:

- Потвърждение, че лекарят е обсъдил следното:
 - че тя не трябва да дава лекарството на други лица

- че тя не трябва да дарява кръв по време на лечението (включително при прекъсвания на приема на дозите) и в продължение на поне 7 дни след спирането на Imnovid
- че тя трябва да върне капсулите на фармацевта след края на лечението

Формулярите за информираност относно риска за пациенти от мъжки пол трябва също да включват:

- Потвърждение, че лекарят е обсъдил следното:
 - необходимостта да се избегне експозиция на фетуса
 - че помалидомид се открива в семенната течност и е необходимо да се използват презервативи, ако сексуалната партньорка е бременна или е жена с детероден потенциал, която не използва ефективна контрацепция (дори ако мъжът е имал вазектомия)
 - че трябва незабавно да уведоми лекуващия лекар, ако партньорката му забременее и винаги да използва презерватив
 - че не трябва да дава лекарството на други лица
 - че не трябва да дарява кръв или сперма по време на лечението (включително при прекъсвания на приема на дозите) и в продължение на поне 7 дни след спирането на Imnovid
 - че трябва да върне капсулите на фармацевта след края на лечението
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<ul style="list-style-type: none"> • Да проведе неинтервенционално постмаркетингово проучване по регистър на пациентите, лекувани с помалидомид за рецидивидал и рефрактерен мултиплен миелом, за проследяване на честотата на нежеланите лекарствени реакции в реални условия и за проследяване на въвеждането и спазването на ППБ на BMS и употребата извън одобреното показание, и програма за контролиран достъп в страната, съгласувано със съответния национален компетентен орган (напр. наблюдение на попълването на картата на пациента). 	Окончателен доклад от клиничното проучване: първото тримесечно на 2025 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imnovid 1 mg твърди капсули

помалидомид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 1 mg помалидомид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 твърди капсули
21 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение

QR код, който да бъде включен
www.imnovid-eu-pil.com

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Риск от тежки вродени дефекти. Да не се използва по време на бременност и кърмене.

Вие трябва да изпълнявате Програмата за предпазване от бременността Imnovid.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт трябва да се върне на фармацевта.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/850/005 (Опаковка от 14 твърди капсули)
EU/1/13/850/001 (Опаковка от 21 твърди капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Innovid 1 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imnovid 1 mg твърди капсули

помалидомид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Innovid 2 mg твърди капсули

помалидомид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 2 mg помалидомид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 твърди капсули

21 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение

QR код, който да бъде включен

www.innovid-eu-pil.com

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Риск от тежки вродени дефекти. Да не се използва по време на бременност и кърмене.

Вие трябва да изпълнявате Програмата за предпазване от бременност за Innovid.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт трябва да се върне на фармацевта.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/850/006 (Опаковка от 14 твърди капсули)
EU/1/13/850/002 (Опаковка от 21 твърди капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Innovid 2 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imnovid 2 mg твърди капсули

помалидомид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Innovid 3 mg твърди капсули

помалидомид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 3 mg помалидомид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 твърди капсули
21 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение

QR код, който да бъде включен
www.innovid-eu-pil.com

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Риск от тежки вродени дефекти. Да не се използва по време на бременност и кърмене.

Вие трябва да изпълнявате Програмата за предпазване от бременност за Innovid.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт трябва да се върне на фармацевта.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/850/007 (Опаковка от 14 твърди капсули)
EU/1/13/850/003 (Опаковка от 21 твърди капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Innovid 3 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imnovid 3 mg твърди капсули

помалидомид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Innovid 4 mg твърди капсули

помалидомид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 4 mg помалидомид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 твърди капсули
21 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение

QR код, който да бъде включен
www.innovid-eu-pil.com

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Риск от тежки вродени дефекти. Да не се използва по време на бременност и кърмене.

Вие трябва да изпълнявате Програмата за предпазване от бременност за Innovid.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт трябва да се върне на фармацевта.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/850/008 (Опаковка от 14 твърди капсули)
EU/1/13/850/004 (Опаковка от 21 твърди капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Innovid 4 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imnovid 4 mg твърди капсули

помалидомид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

**Imnovid 1 mg твърди капсули
Imnovid 2 mg твърди капсули
Imnovid 3 mg твърди капсули
Imnovid 4 mg твърди капсули
помалидомид (pomalidomide)**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Очаква се Imnovid да причини тежки вродени дефекти и може да доведе до смърт на плода.

- Не приемайте това лекарство, ако сте бременна или сте в състояние да забременеете.
- Вие трябва да спазвате съветите за контрацепция, описани в тази листовка.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Imnovid и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Imnovid
3. Как да приемате Imnovid
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Imnovid
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Imnovid и за какво се използва

Какво представлява Imnovid

Imnovid съдържа активното вещество помалидомид. Това лекарство е сродно на талидомид и принадлежи към група лекарства, които повлияват имунията система (естествената защита на организма).

За какво се използва Imnovid

Imnovid се използва за лечение на възрастни с вид рак, наречен „мултиплен миелом“.

Imnovid се използва или заедно с:

- **две други лекарства**, наречени „бортезомиб“ (вид химиотерапевтично лекарство) и „дексаметазон“ (противовъзпалително лекарство) при хора, които са провели поне едно друго лечение – включително с леналидомид,

или

- **едно друго лекарство**, наречено „дексаметазон“ при хора, чийто миелом се е влошил, въпреки че те вече са имали най-малко два други вида лечение, които включват леналидомид и бортезомиб.

Какво представлява мултипленият миелом

Мултипленият миелом е вид рак, който засяга определен вид бели кръвни клетки (наречени „плазмени клетки“). Тези клетки се разрастват неконтролирано и се натрупват в костния мозък. Това води до увреждане на костите и бъбреците.

Мултипленият миелом по принцип е нелечим. Лечението, обаче, може да намали признаките и симптомите на заболяването или да ги накара да изчезнат за период от време. Това се нарича „отговор“.

Как действа Imnovid

Imnovid действа по редица различни начини:

- като спира развитието на миеломните клетки
- като стимулира имунната система да атакува раковите клетки
- като спира образуването на кръвоносни съдове, захранващи раковите клетки.

Ползата от използване на Imnovid заедно с бортезомиб и дексаметазон

Когато Imnovid се използва с бортезомиб и дексаметазон при хора, които са провели поне едно друго лечение, той може да спре влошаването на мултипления миелом:

- когато се използва заедно с бортезомиб и дексаметазон, Imnovid спира появата на мултипления миелом отново за период средно до 11 месеца – в сравнение със 7 месеца за онези пациенти, които използват само бортезомиб и дексаметазон.

Ползата от използване на Imnovid заедно с дексаметазон

Когато се използва с дексаметазон при хора, които са провели поне две други лечения, Imnovid може да спре влошаването на мултипления миелом:

- когато се използва заедно с дексаметазон, Imnovid спира появата на мултипления миелом отново за период средно до 4 месеца в сравнение с 2 месеца за онези пациенти, които използват само дексаметазон.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Imnovid

Не приемайте Imnovid:

- ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, или планирате да забременеете, тъй като се очаква **Imnovid да е вреден за плода**. (Мъжете и жените, които приемат това лекарство, трябва да прочетат точката „Бременност, контрацепция и кърмене – информация за жени и мъже“ по-долу)
- ако сте в състояние да забременеете, освен ако спазвате всички необходими мерки, за да се предпазите от забременяване (вижте „Бременност, контрацепция и кърмене – информация за жени и мъже“). Ако сте в състояние да забременеете, при всяко предписване на лекарството Вашият лекар ще записва, че необходимите мерки са били взети, и ще Ви предоставя това потвърждение
- ако сте алергични към помалидомид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Обърнете се за съвет към Вашия лекар, ако мислите, че може да сте алергични.

Ако не сте сигурни дали някое от горните условия се отнася за Вас, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Imnovid.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете Imnovid, ако:

- някога сте имали кръвни съсиреци. По време на лечението с Imnovid Вие сте с повишен риск от образуване на кръвни съсиреци във вените и артериите. Вашият лекар може да Ви препоръча да приемате допълнителни лекарства (например варфарин) или да намали дозата Imnovid, за да се намали вероятността да получите кръвни съсиреци.
- някога сте имали алергична реакция, като например обрив, сърбеж, оток, замайване или затруднено дишане, докато сте приемали подобни лекарства, наречени талидомид или леналидомид.
- сте имали сърдечен инфаркт, имате сърдечна недостатъчност, имате затруднено дишане или ако пушите, имате високо кръвно налягане или високи нива на холестерола.
- имате голямо общо количество тумори в цялото тяло, включително и в костния мозък. Това би могло да доведе до състояние, при което туморите се разпадат и причиняват необичайни нива на химични вещества в кръвта, което може да доведе до бъбречна недостатъчност. Вие можете да усетите и неравномерно сърцебиене. Това състояние се нарича синдром на тумурен разпад.
- имате или сте имали невропатия (увреждане на нервите, причиняващо изтръпване или болка в ръцете или стъпалата).
- имате или сте имали хепатит В инфекция. Лечението с Imnovid може да активира отново вируса на хепатит В при пациенти, които са носители на вируса, което да доведе до повторна появя на инфекцията. Вашият лекар трябва да провери дали някога сте имали хепатит В инфекция.
- имате или сте имали в миналото комбинация от някои от следните симптоми: обрив на лицето или обширен обрив, зачервена кожа, висока температура, грипоподобни симптоми, увеличени лимфни възли (признания на тежка кожна реакция, наречена лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), или синдром на лекарствена свръхчувствителност, токсична епидермална некролиза (TEN) или синдром на Стивънс-Джонсън (SJS)). Вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции“).

Важно е да се отбележи, че пациентите с мултиплън миелом, лекувани с помалидомид, могат да развият допълнителни видове рак, следователно Вашият лекар трябва внимателно да прецени ползата и риска, когато Ви предписва това лекарство.

В който и да е момент по време на лечението или след него незабавно уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате: замъглено зрение, загуба на зрение или двойно виждане, затруднен говор, слабост в ръка или крак, промяна в походката или проблеми с равновесието, постоянна скованост, намалена чувствителност или загуба на чувствителност, загуба на памет или обърканост. Всички тези признания може да са симптоми на сериозно и потенциално фатално заболяване на мозъка, известно като прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ). Ако сте имали такива симптоми преди лечението с Imnovid, информирайте Вашия лекар за всяка промяна в тях.

В края на лечението трябва да върнете всички неизползвани капсули на фармацевтта.

Бременност, контрацепция и кърмене – информация за жени и мъже

Трябва да се спазва следното, както е описано в Програмата за предпазване от бременност на Imnovid.

Жените и мъжете, които приемат Imnovid, не трябва да забременяват или да създават деца, тъй като се очаква помалидомид да навреди на плода. Вие и Вашият партньор трябва да използвате ефективни контрацептивни методи, докато приемате това лекарство.

Жени

Не приемайте Imnovid, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, тъй като се очаква това лекарство да навреди на плода. Преди започване на лечението трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте в състояние да забременеете, дори ако мислите, че това е малко вероятно.

Ако е възможно да забременеете:

- Вие трябва да използвате ефективни контрацептивни методи в продължение на поне 4 седмици преди започване на лечението, през цялото време, докато приемате лечението, и до поне 4 седмици след спиране на лечението. Говорете с Вашия лекар за най-добрния контрацептивен метод за Вас.
- всеки път, когато Вашият лекар Ви издава рецептa, той ще проверява дали разбирате необходимите мерки, които трябва да се вземат за предотвратяване на бременност.
- Вашият лекар ще Ви назначи тестове за бременност преди лечението, поне на всеки 4 седмици по време на лечението и поне 4 седмици след края на лечението.

Ако забременеете въпреки предпазните мерки:

- Вие трябва да спрете лечението незабавно и веднага да разговаряте с Вашия лекар.

Кърмене

Не е известно дали Imnovid преминава в кърмата. Кажете на Вашия лекар, ако кърмите или имате намерение да кърмите. Вашият лекар ще Ви посъветва дали би трявало да прекратите или да продължите кърменето.

Мъже

Imnovid преминава в човешката сперма.

- Ако Вашата партньорка е бременна или е в състояние да забременее, Вие трябва да използвате презервативи през цялото време, докато приемате лекарството, и в продължение на 7 дни след края на лечението.
- Ако Вашата партньорка забременее, докато Вие приемате Imnovid, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашата партньорка също трябва незабавно да уведоми своя лекар.

Вие не трябва да дарявате сперма по време на лечението и в продължение на 7 дни след края на лечението.

Кръводаряване и изследвания на кръвта

Вие не трябва да дарявате кръв по време на лечението и в продължение на 7 дни след края на лечението.

Преди и по време на лечението с Imnovid ще Ви бъдат провеждани редовни кръвни изследвания. Това се прави, тъй като Вашето лекарство може да причини спад на броя на кръвните клетки, които помагат при борбата с инфекции (бели клетки) и на броя на клетките, които помагат за спиране на кървенето (тромбоцити).

Вашият лекар трябва да Ви назначи кръвни изследвания:

- преди лечението
- всяка седмица през първите 8 седмици от лечението
- поне един път месечно след това дотогава, докато приемате Imnovid.

В резултат от тези изследвания Вашият лекар може да коригира дозата Imnovid или да прекрати лечението. Лекарят може също да коригира дозата или да спре лекарството поради общото Ви здравословно състояние.

Деца и юноши

Imnovid не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години.

Други лекарства и Imnovid

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, насърто сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това е така, тъй като Imnovid може да повлияе начина, по който действат някои други лекарства. Освен това някои други лекарства могат да повлияят начина, по който действа Imnovid.

По-специално кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете Imnovid, ако приемате някое от следните лекарства:

- някои противогъбични средства като кетоконазол
- някои антибиотици (например ципрофлоксацин, еноксацин)
- някои антидепресанти като флуоксамин.

Шофиране и работа с машини

Някои хора могат да се почувстват уморени, замаяни, да им промалее, да са объркани или по-малко бдителни, когато приемат Imnovid. Ако това се случи с Вас, не шофирайте и не работете с никакви инструменти или машини.

Imnovid съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Imnovid

Imnovid трябва да Ви се дава от лекар с опит в лечението на мултиплен миелом.

Винаги приемайте Вашите лекарства точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Кога да приемате Imnovid с други лекарства

Imnovid с бортезомиб и дексаметазон

- Вижте листовките, предоставени с бортезомиб и дексаметазон, за допълнителна информация относно тяхната употреба и ефекти.
- Imnovid, бортезомиб и дексаметазон се приемат на лечебни цикли. Всеки цикъл продължава 21 дни (3 седмици).
- Погледнете дадената по-долу схема, за да видите какво да приемате в кой ден от 3-седмичния цикъл:
 - Всеки ден поглеждайте схемата, за да намерите точния ден и да видите кои лекарства да приемете.
 - Някои дни Вие приемате всичките 3 лекарства, някои дни само 2 или 1 лекарство, а в други дни не приемате нищо.

ИМН: Imnovid; **БОР:** Бортезомиб; **ДЕКС:** Дексаметазон

Цикъл 1 до 8

Ден	Име на лекарството		
	ИМН	БОР	ДЕКС
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√	√	√
5	√		√
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√	√	√
12	√		√
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

Цикъл 9 и следващи

Ден	Име на лекарството		
	ИМН	БОР	ДЕКС
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√		
5	√		
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√		
12	√		
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

- След завършване на всеки 3-седмичен цикъл, започнете нов.

Imnovid само с дексаметазон

- Вижте листовката, предоставена с дексаметазон, за допълнителна информация за неговата употреба и ефекти.
- Imnovid и дексаметазон се приемат на лечебни цикли. Всеки цикъл е с продължителност 28 дни (4 седмици).
- Погледнете дадената по-долу схема, за да видите какво да приемате в кой ден от 4-седмичния цикъл:
 - Всеки ден поглеждайте схемата, за да намерите точния ден и да видите кои лекарства да приемете.
 - Някои дни приемате и двете лекарства, някои дни само 1 лекарство, а в други дни не приемате нищо.

ИМН: Imnovid; **ДЕКС:** Дексаметазон

	Име на лекарството	
Ден	ИМН	ДЕКС
1	√	√
2	√	
3	√	
4	√	
5	√	
6	√	
7	√	
8	√	√
9	√	
10	√	
11	√	
12	√	
13	√	
14	√	
15	√	√
16	√	
17	√	
18	√	
19	√	
20	√	
21	√	
22		√
23		
24		
25		
26		
27		
28		

- След завършване на всеки 4-седмичен цикъл, започнете нов.

Колко Imnovid да приемате с други лекарства

Imnovid с бортезомиб и дексаметазон

- Препоръчителната начална доза Imnovid е 4 mg на ден.
- Препоръчителната начална доза бортезомиб ще бъде определена от Вашия лекар въз основа на Вашето тегло и ръст ($1,3 \text{ mg/m}^2$ телесна повърхност).
- Препоръчителната начална доза дексаметазон е 20 mg на ден. Ако обаче сте на възраст над 75 години, препоръчителната начална доза е 10 mg на ден.

Imnovid само с дексаметазон

- Препоръчителната доза Imnovid е 4 mg на ден.
- Препоръчителната начална доза дексаметазон е 40 mg на ден. Ако обаче сте на възраст над 75 години, препоръчителната начална доза е 20 mg на ден.

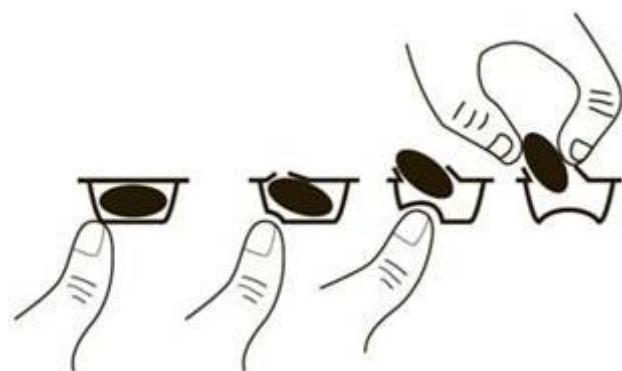
Може да се наложи Вашият лекар да намали дозата Imnovid, бортезомиб или дексаметазон или да прекрати приема на едно или повече от тези лекарства на базата на резултатите от Вашите кръвни изследвания, общото Ви състояние, други лекарства, които може би приемате (напр. ципрофлоксацин, еноксации и флуоксамин) и ако получите нежелани реакции от лечението (особено обрив или оток).

Ако страдате от чернодробни или бъбречни проблеми, Вашият лекар ще проверява много внимателно състоянието Ви, докато приемате това лекарство.

Как да приемате Imnovid

- Не чупете, не отваряйте и не дъвчете капсулите. Ако прах от счупена капсула попадне върху кожата, измийте кожата незабавно и обилно със сапун и вода.
- Медицинските специалисти, болногледачите и членовете на семейството трябва да използват ръкавици за еднократна употреба, когато работят с блистера или капсулите. След това ръкавиците трябва да се свалят внимателно, за да се предотврати контакт с кожата, да се поставят в полиетиленова торбичка с "цип" и да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. После ръцете трябва да се измият добре със сапун и вода. Жени, които са бременни или подозират, че може да са бременни, не трябва да работят с блистера или капсулите.
- Гълтайте капсулите цели – за предпочитане с вода.
- Можете да приемате капсулите със или без храна.
- Приемайте капсулите приблизително по едно и също време всеки ден.

За да извадите капсулата от блистера, натиснете само единия ѝ край, така че да пробие фолиото. Не натискайте в средата на капсулата, тъй като така тя може да се счупи.



Вашият лекар ще Ви посъветва как и кога да приемате Imnovid, ако имате бъбречни проблеми и получавате диализно лечение.

Продължителност на лечението с Imnovid

Вие трябва да продължите циклите на лечение, докато Вашият лекар Ви каже да спрете.

Ако сте приели повече от необходимата доза Imnovid

Ако сте приели повече от необходимата доза Imnovid, говорете с лекар или веднага отидете в болница. Вземете опаковката на лекарството със себе си.

Ако сте пропуснали да приемете Imnovid

Ако сте пропуснали да приемете Imnovid в ден, в който трябва да го приемете, вземете следващата капсула както обикновено на следващия ден. Не увеличивайте броя на приеманите капсули, за да компенсирате това, че сте пропуснали да приемете Imnovid предишния ден.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Спрете да приемате Imnovid и незабавно посетете лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно медицинско лечение:

- Висока температура, втрисане, възпалено гърло, кашлица, афти в устата или някакви други признания на инфекция (дължаща се на понижен брой бели кръвни клетки, които се борят с инфекциите).
- Кръвоизлив или посиняване без причина, включително кървене от носа и кървене от червата или стомаха (дължащи се на ефекти върху кръвните клетки, наречени тромбоцити).
- Ускорено дишане, ускорен пулс, висока температура и втрисане, отделяне на много малко или на никакво количество урина, гадене и повръщане, обърканост, безсъзнание (поради инфекция на кръвта, наречена сепсис или септичен шок).
- Тежка, упорита или кървава диария (евентуално с болки в стомаха или висока температура), причинена от бактерия, наречена *Clostridium difficile*.
- Болка в гърдите или болка и подуване на крака, особено от коляното надолу или в прасеца (причинени от кръвни съсиреци).
- Задух (поради сериозна гръденна инфекция, възпаление на белите дробове, сърдечна недостатъчност или кръвен съсирек).
- Оток на лицето, устните, езика и гърлото, което може да затрудни дишането (поради сериозни видове алергични реакции, наречени ангиоедем и анафилактична реакция).
- Някои видове рак на кожата (сквамозноклетъчен карцином и базалноклетъчен карцином), които могат да причинят промени във външния вид на кожата или образувания по кожата. Ако установите някакви промени по кожата Ви, докато приемате Imnovid, при първа възможност информирайте Вашия лекар.
- Повторна поява на хепатит В инфекция, което може да причини пожълтяване на кожата и очите, оцветяване на урината в тъмно кафяво, коремна болка вдясно, висока температура и гадене или повръщане. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако забележите някои от тези симптоми.
- Обширен обрив, висока телесна температура, увеличени лимфни възли и засягане на други органи (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, известна още като DRESS или синдром на лекарствена свръхчувствителност, токсична епидермална некролиза или синдром на Стивънс-Джонсън). Спрете употребата на помалидомид, ако развиете тези симптоми, и се свържете с Вашия лекар или незабавно потърсете спешна медицинска помощ. Вижте също точка 2.

Спрете да приемате Imnovid и незабавно посетете лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно медицинско лечение.

Други нежелани реакции

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Задух (диспнея)
- Инфекции на белите дробове (пневмония и бронхит)
- Инфекции на носа, синусите и гърлото, причинени от бактерии или вируси
- Грипоподобни симптоми (грип)
- Нисък брой червени кръвни клетки, което може да причини анемия, водеща до умора и слабост
- Ниски нива на калий в кръвта (хипокалиемия), което може да причини слабост, мускулни крампи, мускулни болки, сърцебиене, изтръпване или безчувственост, диспнея, промени в настроението
- Високи нива на кръвната захар
- Ускорен и неравномерен сърдечен ритъм (предсърдно мъждане)
- Загуба на апетит
- Запек, диария или гадене

- Повръщане
- Коремна болка
- Липса на енергия
- Трудно заспиване и често будене
- Замаяност, тремор
- Мускулни спазми, мускулна слабост
- Болка в костите, болка в гърба
- Безчувственост, изтръпване или усещане за парене по кожата, болки в ръцете или стъпалата (периферна сензорна невропатия)
- Отичане на тялото, включително отичане на ръцете или краката
- Обриви
- Инфекция на пикочните пътища, която може да причини усещане за парене при уриниране или потребност от по-често уриниране.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Падане
- Вътречерепен кръвоизлив
- Понижена способност за движение или понижена чувствителност на дланите, ръцете, стъпалата и краката поради увреждане на нерв (периферна сензомоторна невропатия)
- Безчувственост, сърбеж и усещане на иглички по кожата (парестезия)
- Световъртеж, затрудняващ изправянето и нормалното движение
- Отичане поради задържане на течности
- Копривна треска (уртикария)
- Сърбеж по кожата
- Херпес зостер
- Сърдечен инфаркт (болка в гърдите, разпространяваща се към ръцете, врата, челюстта, усещане за изпотяване и задъхване, гадене и повръщане)
- Гръден болка, гръден инфекция
- Повишено кръвно налягане
- Спад едновременно в броя на червените и белите кръвни клетки и тромбоцитите (панцитопения), което Ви прави по-предразположени към кървене и образуване на синини. Може да чувствате умора и слабост, да не Ви достига въздух и да сте по-предразположени към инфекции
- Намален брой на лимфоцитите (вид бели кръвни клетки), често причинен от инфекция (лимфопения)
- Ниски нива на магнезий в кръвта (хипомагнезиемия), което може да причини умора, обща слабост, мускулни крампи, раздразнителност и може да доведе до ниски нива на калций в кръвта (хипокалциемия), което от своя страна може да причини безчувственост и/или изтръпване на дланите, стъпалата или устните, мускулни крампи, мускулна слабост, премаляване, обърканост
- Ниски нива на фосфат в кръвта (хипофосфатемия), което може да причини мускулна слабост и раздразнителност или обърканост
- Високи нива на калций в кръвта (хиперкалциемия), което може да причини забавяне на рефлексите и слабост в скелетната мускулатура
- Високи нива на калий в кръвта, което може да причини нарушен сърдечен ритъм
- Ниски нива на натрий в кръвта, което може да причини умора и обърканост, мускулни тикове, припадъци (епилептични гърчове) или кома
- Високи нива на пикочна киселина в кръвта, което може да причини форма на артрит, наречена подагра
- Ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или припадък
- Разраняване или сухота в устата
- Промени във вкуса
- Подут корем
- Чувство на обърканост
- Потиснатост (депресивно настроение)

- Загуба на съзнание, припадък
- Перде на окото (катараракта)
- Увреждане на бъбреците
- Невъзможност за уриниране
- Отклонения в резултатите от чернодробно изследване
- Болка в таза
- Загуба на тегло.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Инсулт
- Възпаление на черния дроб (хепатит), което може да причини сърбеж по кожата, покълтяване на кожата и бялата част на очите (жълтеница), бледи на цвят изпражнения, оцветена в тъмно урина и коремна болка
- Разпадане на ракови клетки, водещо до освобождаване на токсични съединения в кръвта (тумор-лизис синдром). Това може да доведе до бъбречни проблеми.
- Недостатъчно активна щитовидна жлеза, което може да причини симптоми като умора, летаргия, мускулна слабост, забавен пулс, увеличаване на теглото.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- Отхвърляне на трансплантиран орган (като например сърце или черен дроб).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Imnovid

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след означенията "EXP" и „Годен до". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте Imnovid, ако забележите някаква повреда или признаци на нарушаване на целостта на опаковката на лекарството.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Всички неизползвани лекарства трябва да бъдат върнати на фармацевта в края на лечението. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Imnovid

- Активното вещество е помалидомид.
- Другите съставки са: манитол (E421), нишесте (прежелатинизирано) и натриев стеарилфумарат.

Imnovid 1 mg твърда капсула:

- Всяка капсула съдържа 1 mg помалидомид.

- Съставът на капсулата включва: желатин, титанов диоксид (E171), индиготин (E132) и жълт железен оксид (E172) и бяло и черно мастило.
- Печатното мастило съдържа: шеллак, титанов диоксид (E171), симетикон, пропиленгликол (E1520) и амониев хидроксид (E527) (бяло мастило) и шеллак, черен железен оксид (E172), пропиленгликол (E1520) и амониев хидроксид (E527) (черно мастило).

Imnovid 2 mg твърда капсула:

- Всяка капсула съдържа 2 mg помалидомид.
- Съставът на капсулата включва: желатин, титанов диоксид (E171), индиготин (E132), жълт железен оксид (E172), еритрозин (E127) и бяло мастило.
- Печатното мастило съдържа: бяло мастило - шеллак, титанов диоксид (E171), симетикон, пропиленгликол (E1520) и амониев хидроксид (E527).

Imnovid 3 mg твърда капсула:

- Всяка капсула съдържа 3 mg помалидомид.
- Съставът на капсулата включва: желатин, титанов диоксид (E171), индиготин (E132), жълт железен оксид (E172) и бяло мастило.
- Печатното мастило съдържа: бяло мастило - шеллак, титанов диоксид (E171), симетикон, пропиленгликол (E1520) и амониев хидроксид (E527).

Imnovid 4 mg твърда капсула:

- Всяка капсула съдържа 4 mg помалидомид.
- Съставът на капсулата включва: желатин, титанов диоксид (E171), индиготин (E132), брилянтно синьо FCF (E133) и бяло мастило.
- Печатното мастило съдържа: бяло мастило - шеллак, титанов диоксид (E171), симетикон, пропиленгликол (E1520) и амониев хидроксид (E527).

Как изглежда Imnovid и какво съдържа опаковката

Imnovid 1 mg твърди капсули: Тъмносиньо непрозрачно капаче и жълто матово тяло, с надпис „POML 1 mg” върху тях.

Imnovid 2 mg твърди капсули: Тъмносиньо непрозрачно капаче и оранжево матово тяло, с надпис „POML 2 mg” върху тях.

Imnovid 3 mg твърди капсули: Тъмносиньо непрозрачно капаче и зелено матово тяло, с надпис „POML 3 mg” върху тях.

Imnovid 4 mg твърди капсули: Тъмносиньо непрозрачно капаче и синьо матово тяло, с надпис „POML 4 mg” върху тях.

Всяка опаковка съдържа 14 или 21 капсули. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ирландия

Производител

Celgene Distribution B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo罗马尼@bms.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уеб сайтове, където може да се намери и информация за редки заболявания и лечението.

Подробна информация за това лекарство е достъпна чрез сканиране на QR кода върху външната опаковка със смартфон. Същата информация е предоставена и на следния URL: www.imnovid-eu-pil.com.