

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Помалидомид Zentiva 1 mg твърди капсули
Помалидомид Zentiva 2 mg твърди капсули
Помалидомид Zentiva 3 mg твърди капсули
Помалидомид Zentiva 4 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Помалидомид Zentiva 1 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 1 mg помалидомид (pomalidomide).

Помалидомид Zentiva 2 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 2 mg помалидомид (pomalidomide).

Помалидомид Zentiva 3 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 3 mg помалидомид (pomalidomide).

Помалидомид Zentiva 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 (капсула)

Помалидомид Zentiva 1 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула размер 4 с червено капаче и жълто тяло, с надпис „PLM 1”, отпечатан с бяло мастило по дължина върху тялото.

Помалидомид Zentiva 2 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула размер 2 с червено капаче и оранжево тяло, с надпис „PLM 2”, отпечатан с бяло мастило по дължина върху тялото.

Помалидомид Zentiva 3 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула размер 2 с червено капаче и тюркоазено тяло, с надпис „PLM 3”, отпечатан с бяло мастило по дължина върху тялото.

Помалидомид Zentiva 4 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула размер 2 с червено капаче и тъмносиньо тяло, с надпис „PLM 4”, отпечатан с бяло мастило по дължина върху тялото.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Помалидомид Zentiva, 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.

Помалидомид Zentiva, в комбинация с дексаметазон, е показан при лечение на възрастни пациенти с рецидивирал 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	1/3	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 в Таблица 3 по-долу:

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

Токсичност	Промяна на дозата
<u>Неутропения</u> * 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*** ежеседмично.
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.
<u>Тромбоцитопения</u> Брой тромбоцити < $25 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с помалидомид за останалата част от цикъла. Изследвайте ПКК*** ежеседмично.
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.
<u>Обрив</u> 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).
<u>Други</u> 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 флувоксамин) 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 Таблицы 4 и 5 по-долу. Прекъсването или подновяването на приема обаче са по решение лекаря 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 ≥ 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 ≥ степен 3	Използвайте диуретици при необходимост и намалете дозата с едно дозово ниво.
Обърканост или промени в настроението ≥ степен 2	Прекъснете приема, докато симптомите отшумят. Продължете при едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.
Мускулна слабост ≥ степен 2	Прекъснете дозата до мускулна слабост ≤ степен 1. Продължете при едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.
Хипергликемия ≥ степен 3	Намалете дозата с едно дозово ниво. Лекувайте с инсулин или перорални антихипергликемични средства, според случая.
Остър панкреатит	Изключете дексаметазон от лечебната схема.

Токсичност	Промяна на дозата
Други свързани с дексаметазон нежелани събития $\geq$ степен 3	Прекратете прилагането на дексаметазон, докато нежеланата реакция отшуми до $\leq$ 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 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)	> 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)
Начална доза	20 mg	10 mg
Дозово ниво -1	12 mg	6 mg
Дозово ниво - 2	8 mg	4 mg

Дексаметазон трябва да бъде спрял, 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 Таблицы 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 на лекаря в съответствие с актуалната Кратка характеристика на продукта (КХП).

Таблица 6. Намаляване на дозата дексаметазон

Дозово ниво	≤ 75 -годишна възраст Дни 1, 8, 15 и 22 от всеки 28-дневен цикъл	> 75 -годишна възраст 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 спрял, 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.

Помалидомид Zentiva 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 пропуснатата 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 някои 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 животозастрашаващи 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)
- Преждевременна овариална недостатъчност, потвърдена от специалист гинеколог
- Предшестваща двустранна салпинго-оофоректомия или хистеректомия
- ХУ 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 риск 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 риск 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.

При жените с детероден потенциал предписващият лекар трябва да се убеди, 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 риск 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 ежесечно. 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
- Вътрематочна 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 овулацията 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 вътрематочните 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 вътрематочни системи, освобождаващи мед, поради потенциалния риск от инфекция при поставянето им и загуба на менструална кръв, които може да изложат на риск 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 лечение

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 както е договорено с всеки национален компетентен орган. . В сътрудничество с всеки национален компетентен орган е въведена програма за контролиран достъп, която включва използването на карта на пациента и/или равностоен инструмент за контрол на предписването и/или отпускането, както и събирането на информация, свързана с показанието, с цел наблюдение на употребата извън етикета в рамките на националната територия. . 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 рецидивирал/рефрактерен мултиплен 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 признаци 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 изменяеми рискови фактори (напр. пушене, хипертония и хиперлипидемия). Препоръчително е пациентите и лекарите да наблюдават за признаци и симптоми на тромбоемболия. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да търсят медицинска помощ, ако развият симптоми като задух, болка в гърдите, поява 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 хипотиреозидизъм. 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 ≥ 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 незадоволително 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 периодически наблюдение за признаци или симптоми на събития, свързани със сърцето.

Тумор-лизис синдром

Пациентите с най-голям риск за развитие на тумор-лизис синдром са тези с висок туморен товар 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 риск 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 остър 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 инфектирани 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 инфектирани 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 признаци 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 имunosупресивна химиотерапия. Лекарите трябва да проследяват пациентите редовно и да включат ПМЛ в диференциалната диагноза при пациенти с новооткрити или влошаващи се неврологични симптоми, когнитивни или поведенчески признаци 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.

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 изоензим 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 мощния инхибитор на CYP3A4/5 и Р-gp кетоназол или с мощния индуктор на CYP3A4/5 карбамазепин няма клинично значим ефект върху експозицията на помалидомид. Едновременното приложение на мощния инхибитор на CYP1A2 флувоксамин с помалидомид в присъствието на кетоназол, 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, едновременно 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

Едновременно 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 мултиплен 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 мъждене (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 инфестации, 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 инфестации, 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 постмаркетингово наблюдение, са изброени в Таблица 7 по системо-органи класове (SOC) и честота за всички нежелани 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 ($\geq 1/1000$ 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-органи клас/ Предпочитан термин	Всички НЛР	НЛР от степен 3-4	Всички НЛР	НЛР от степен 3-4
Инфекции и инфестации				
Пневмония	Много чести	Много чести		
Пневмония (бактериални, вирусни и гъбични)			Много чести	Чести

Комбинирано лечение	Помалидомид/ бортезомид/дексаметазон		Помалидомид/ дексаметазон	
	Всички НЛР	НЛР от степен 3-4	Всички НЛР	НЛР от степен 3-4
инфекции, включително опортюнистични инфекции)				
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		
Септичен 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	Чести		
Грип	Чести	Чести		
Бронхиолит	Чести	Чести		
Инфекция на пикочните пътища	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			
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 имунната система				
Ангиоедем			Чести*	Нечести*
Уртикария			Чести*	Нечести*
Анафилактична реакция	С неизвестна честота*	С неизвестна честота*		
Отхвърляне на трансплантиран солиден орган	С неизвестна честота*			
Нарушения на ендокринната система				

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
Хипотиреоидизъм	Нечести*			
Нарушения на метаболизма и храненето				
Хипокалиемия	Много чести	Чести		
Хипергликемия	Много чести	Чести		
Хипомагниемия	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			
Дисгеузия	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	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		
Респираторни, гръдни 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*

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
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	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	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	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
Пирексия	Много чести	Чести	Много чести	Чести
Периферен оток	Много чести	Чести	Много чести	Чести
Гръдна болка от несърдечен произход	Чести	Чести		
Оток	Чести	Чести		
Изследвания				
Повишена аланин аминотрансфераза	Чести	Нечести	Чести	Чести
Понижено тегло	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
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	Нечести		

* 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 антикоагулационна 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 рецидивирани 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/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана 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 многократно 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, АТС 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 мултипликционния миелом. По-конкретно помалидомид инхибира пролиферацията и индуцира апоптозата на хематопоезични туморни клетки. Освен това помалидомид инхибира пролиферацията на леналидомид-резистентни клетъчни линии на мултипликционния 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 медиацията 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 свързващия 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 и 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 рецидивирал 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 показали 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 ^b (95% ДИ), p-стойност ^c	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) ^d , p-стойност ^e	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 ^b (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 = Коефициент 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 Сох за пропорционалност на риска.

^d p-стойността се основава на стратифициран логаритмично преобразуван рангов тест.

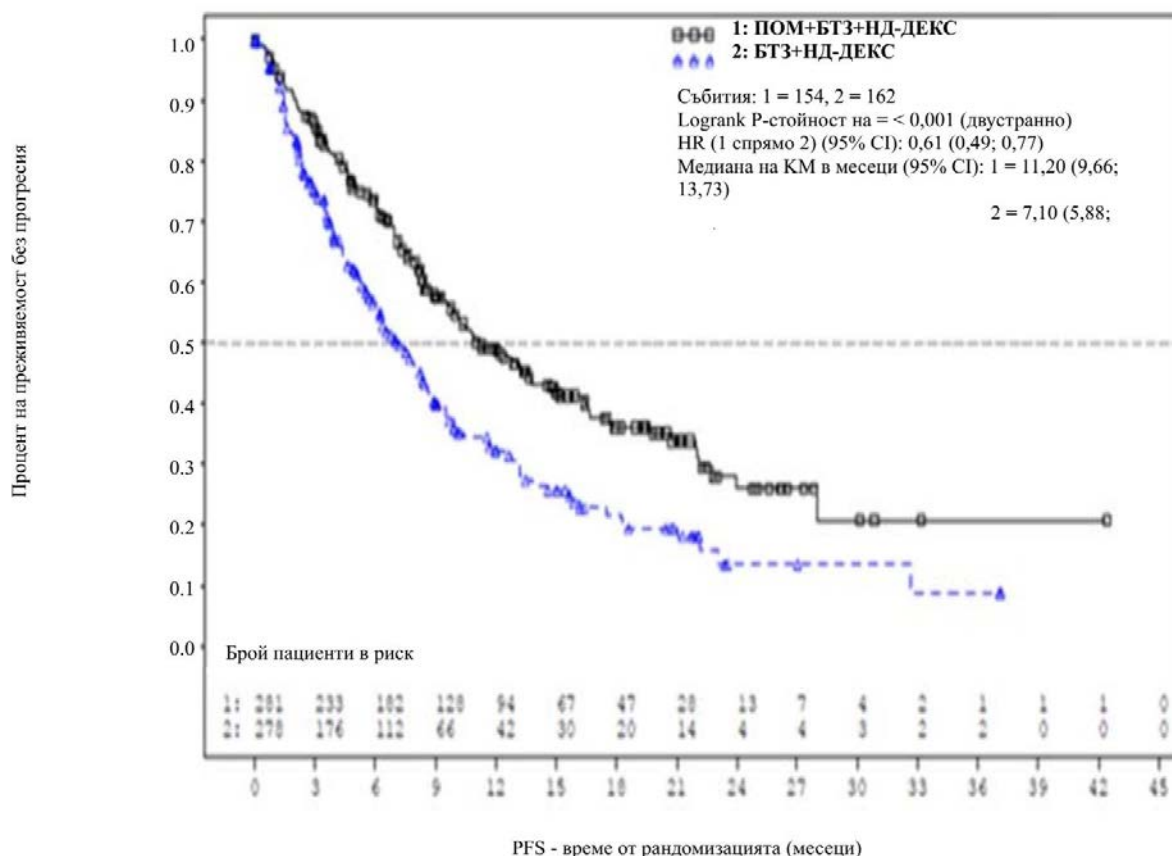
^e Съотношението на шансовете е за Пом+Бтз+НД-Декс:Бтз+НД-Декс.

^f p-стойността се основава на СМН тест, стратифициран по възраст (≤ 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 логаритмично преобразуван рангов тест) (ITT популация).



Дата на заключване на данните: 26 октомври 2017 г.

Окончателен анализ за обща 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 обща 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 рецидивирал и рефрактерен мултиплен 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]), подобрени 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 логаритмично преобразуван 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 Р-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.

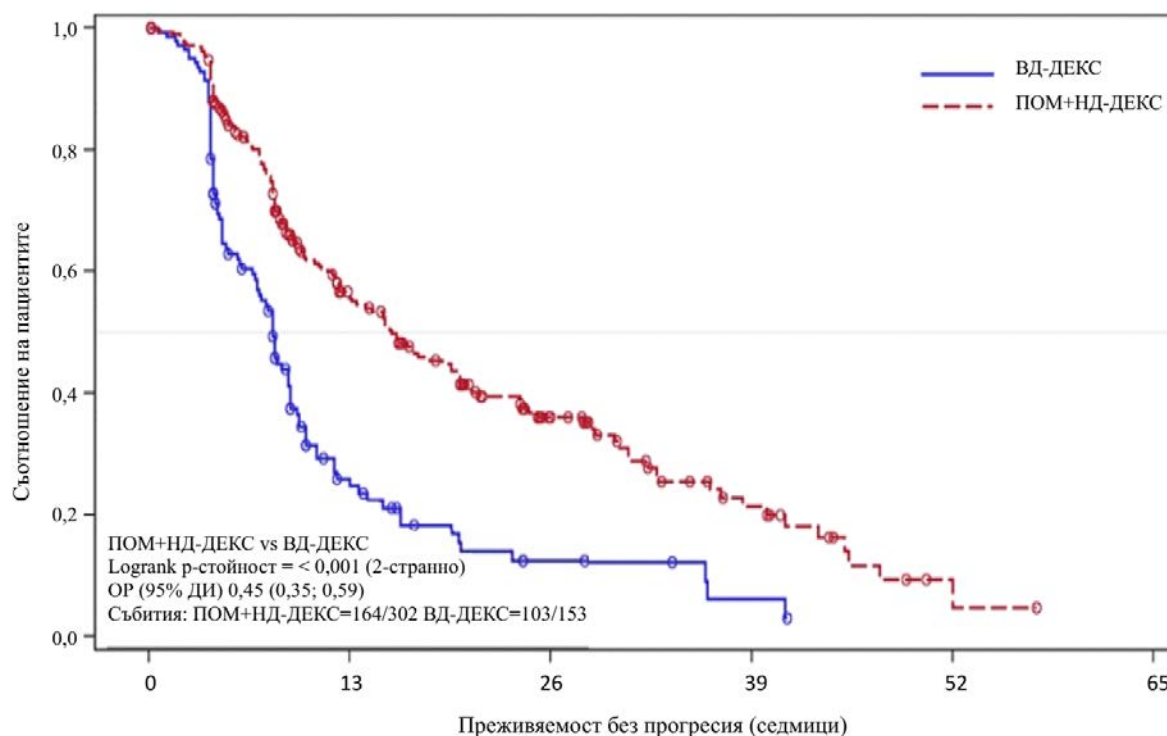
^b 95% доверителен интервал за медианата на времето на преживяемост без прогресия.

^c На базата на модела Сох за пропорционалност на риска, сравняващ рисковите функции, свързани с групите на лечение, стратифицирани по възраст (≤ 75 спрямо > 75), популация със

заболяване (рефрактерна и на леналидомид, и на бортезомиб спр. нерепрактерна и на двете активни вещества) и брой предишни антимиеломни терапии (= 2 спр. > 2).

[†] р-стойността се основава на стратифициран логаритмично преобразуван рангов тест със същите фактори на стратификация както и модела Сох 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 логаритмично преобразуван 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)

	Статистика	Пом + НД-Декс (N=302)	ВД-Декс (N=153)
Починали	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Време на преживяемост (седмици)	Медиана ^a	NE	34,0
	Двустранен 95% ДИ ^b	[48,1, NE]	[23,4, 39,9]
Коефициент на риск (Пом + НД-Декс:ВД-Декс) [двустранен 95% ДИ ^c]		0,53[0,37, 0,74]	
Log-rank тест 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.

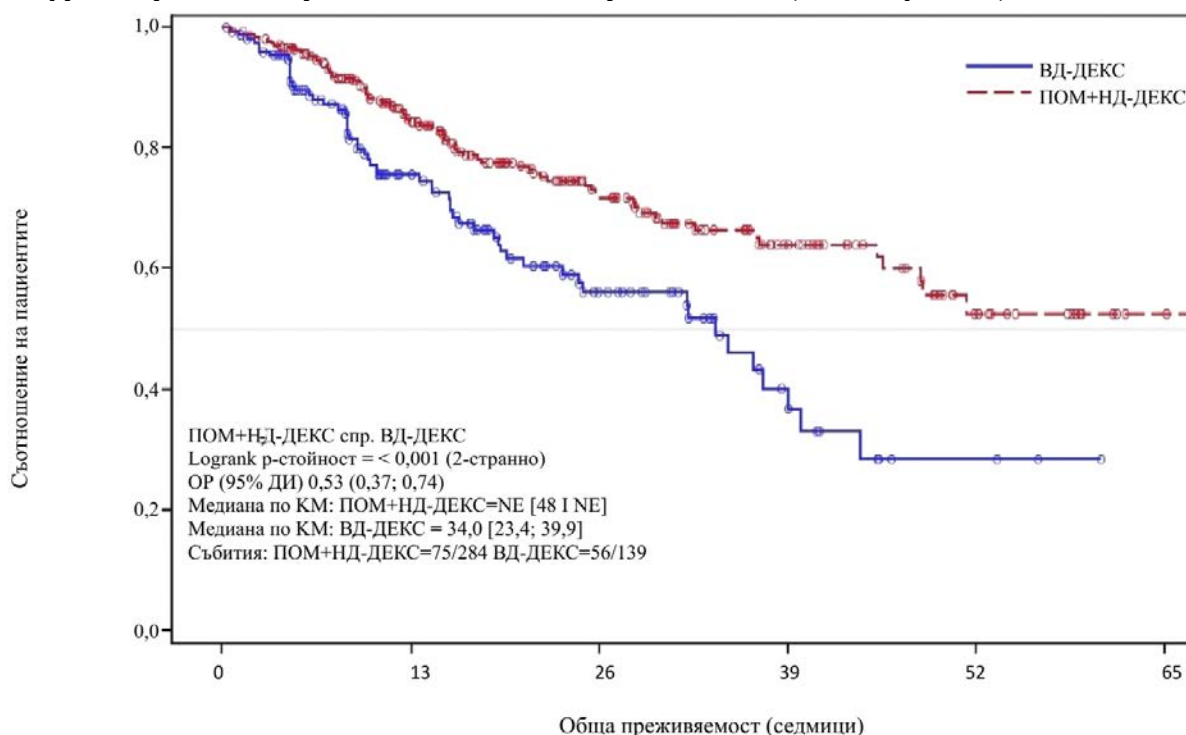
^b 95% доверителен интервал за медианата на времето на обща преживяемост.

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

^г р-стойността се основава на нестратифициран логаритмично преобразуван 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 mg/m²/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, медулобластом, 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 оценените 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.

Общият 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 (V_d/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 енантиомерите 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 [¹⁴C]-помалидомид (2 mg). Няма >10% метаболити спрямо основното съединение или общото радиоактивно вещество в плазмата.

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

Едновременното приложение на силния инхибитор на CYP1A2 флувоксамин 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 силни инхибитори на CYP1A2 (напр. ципрофлоксацин, еноксацин и флувоксамин) 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 фецеса, като приблизително 2% и 8% от радиовъглерода в дозата се елиминира като помалидомид в урината и фецеса.

Помалидомид се метаболизира екстензивно преди екскрецията, като получените метаболити се елиминират предимно чрез урината. Трите преобладаващи метаболита в урината (образувани посредством хидролиза или хидроксилране 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 фецеса).

Популационна фармакокинетика (ФК)

Въз основа на популационен ФК анализ с използване на двукомпартиментен модел, здравите доброволци и пациентите с ММ имат сравним привиден клирънс (CL/F) и привиден централен обем на разпределение (V2/F). В периферните тъкани помалидомид се поема преференциално от тумори с привиден периферен клирънс на разпределение (Q/F) и привиден периферен обем на разпределение (V3/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 рецидивиращ 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-mf} 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 повишението 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 рецидивиращи 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 (CrCl ≥ 60 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 (eGFR ≥ 30 до ≤ 45 mL/минута/1,73 m²) 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 (CrCl < 30 или eGFR < 30 mL/минута/1,73 m²), 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 (CrCl < 30 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 плъхове, 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 плъховете. 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 заболяемост и ранно евтаназиране на 6 животни при дозата от 1 mg/kg/ден и се приписват на имunosупресивни 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 имunosупресивни 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 маймуна; клиничните наблюдения и клиничната патология и/или измененията в костния мозък, наблюдавани при това животно, са съвместими с имunosупресия. Минимална или лека пролиферация на жлъчните 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 жлъчни 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, и 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 (сгънати 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 глезенни 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

Целулоза, микрокристална
Малтодекстрин
Натриев стеарилфумарат

Състав на капсулата

Помалидомид Zentiva 1 mg и 2 mg твърди капсули

Желатин
Титанов диоксид
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)

Помалидомид Zentiva 3 mg твърди капсули

Желатин
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)
Индиго кармин (E132)

Помалидомид Zentiva 4 mg твърди капсули

Желатин
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)
Индиго кармин (E132)
Еритрозин (E127)

Печатно мастило

Шеллак (E904)
Титанов диоксид (E171)
Пропиленгликол (E1520)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

OPA/Al/PVC/Al блистери или перфорирани блистери с единични дози.

Видове опаковки: 14x1, 21x1, 14 и 21 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

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 след приключване на лечението.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Помалидомид Zentiva 1 mg твърди капсули

EU/1/24/1830/001

EU/1/24/1830/002

EU/1/24/1830/003

EU/1/24/1830/004

Помалидомид Zentiva 2 mg твърди капсули

EU/1/24/1830/005

EU/1/24/1830/006

EU/1/24/1830/007

EU/1/24/1830/008

Помалидомид Zentiva 3 mg твърди капсули

EU/1/24/1830/009

EU/1/24/1830/010

EU/1/24/1830/011

EU/1/24/1830/012

Помалидомид Zentiva 4 mg твърди капсули

EU/1/24/1830/013

EU/1/24/1830/014

EU/1/24/1830/015

EU/1/24/1830/016

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

Дата на първо разрешаване:

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(И), ОТГОВОРЕН(НИ) 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**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Synthon Hispania S.L.
Calle De Castello 1
08830 Sant Boi de Llobregat
Испания

Synthon B.V.
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Нидерландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. 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).

В. 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/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал 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/риск, 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 контролирана система за разпространение с компетентните власти на национално ниво и да приложи тази програма в национален мащаб, за да гарантира, че:

- Преди предписването (където е подходящо, и в съгласие с компетентните власти на национално ниво - преди отпускането) всички медицински специалисти, които имат намерение да предписват (и отпускат) помалидомид, са снабдени с комплект с информация за лекаря, съдържащ следното:
 - Обучителен комплект за медицински специалисти
 - Обучителни брошури за пациентите
 - Карти на пациента
 - Кратка характеристика на продукта (КХП), листовка и данни върху опаковката.
- 2. ПРУ трябва да въведе Програма за предпазване от бременност (ППБ) във всяка държава членка. Подробностите на ППБ трябва да са съгласувани с компетентните власти на национално ниво във всяка държава членка и да бъдат въведени преди пускането на лекарствения продукт на пазара.
- 3. ПРУ трябва да съгласува окончателния текст на съдържанието на комплекта с информация за лекаря с компетентните власти на национално ниво във всяка държава членка и да гарантира, че материалите съдържат основните елементи, както е описано по-долу.
- 4. ПРУ трябва да съгласува въвеждането на системата с карта на пациента във всяка държава членка.

Основни елементи, които да бъдат включени

Обучителен комплект за медицински специалисти

Обучителният комплект за медицински специалисти трябва да съдържа следните елементи:

Обучителна брошура за медицински специалисти

- Кратка информация за помалидомид и одобреното му показание
- Максимална продължителност на предписанието в съответствие със схемите на прилагане за одобрените показания
 - 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 Помалидомид Zentiva за медицински специалисти и болногледачи
- Задължения на медицинския специалист във връзка с предписването на помалидомид
 - Необходимостта да осигури изчерпателни съвети и консултация за пациентите
 - Че пациентите трябва да са в състояние да се придържат към изискванията за безопасна употреба на помалидомид
 - Необходимостта да предостави на пациентите подходяща обучителна брошура за пациенти и карта на пациента
- Съвети за безопасност, отнасящи се до всички пациенти
 - Описание и лечение при тромбоцитопения, включително честота според клинични проучвания
 - Описание и лечение на сърдечна недостатъчност
 - Изхвърляне на ненужно лекарство
 - Местни разпоредби за отпускане на предписан помалидомид, специфични за всяка страна
- 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 лекарят трябва да предприеме при несигурност
- Съвети за безопасност за жени с детероден потенциал
 - Необходимостта да се избегне експозиция на фетуса
 - Описание на ППБ

- Необходимостта от ефективна контрацепция (дори ако жената е с аменорея) и определение за ефективна контрацепция
 - Схема на тестовете за бременност
 - Съвет за подходящи тестове
 - Преди започване на лечението
 - По време на лечението, на базата на контрацептивния метод
 - След края на лечението
- Необходимостта незабавно да се спре помалидомид при съмнение за бременност
- Необходимостта незабавно да се уведоми лекуващия лекар при съмнение за бременност
- Съвети за безопасност за мъже
 - Необходимостта да се избегне експозиция на фетуса
 - Необходимостта да се използват презервативи, ако сексуалната партньорка е бременна или ЖДРП и не използва контрацепция (дори ако мъжът е имал вазектомия)
 - По време на лечението с помалидомид
 - Една седмица след последната доза
 - Че не трябва да дарява сперма по време на лечението (включително при временно прекъсване на приема) и в продължение на 7 дни след спирането на лечението с помалидомид
 - Че незабавно трябва да уведоми лекуващия лекар, ако партньорката му забременее, докато той приема помалидомид или скоро след като е спрял приема на помалидомид
- Изисквания в случай на бременност
 - Указания незабавно да се спре помалидомид при съмнение за бременност, при пациенти от женски пол
 - Необходимостта пациентката да бъде насочена за оценка и съвет към лекар специалист или с опит в областта на тератологията и съответната диагностика
 - Местен адрес за контакти за съобщаване на подозирана бременност
 - Формуляр за съобщаване на бременност
- Формуляр за потвърждение от пациента, гарантиращ, че пациентите получават подходящи съвети, отнасящи се до лечението, контрацептивните методи и предпазването от бременност, подходящи за техния пол и детероден статус
- Формуляри за съобщаване на нежелани реакции
- Данни за контакт на местно ниво за съобщаване на нежелани реакции

Обучителни брошури за пациенти

Обучителните брошури за пациентите трябва да бъдат 3 вида:

- Брошура за пациенти от женски пол с детероден потенциал и техните партньори
- Брошура за пациенти от женски пол без детероден потенциал
- Брошура за пациенти от мъжки пол

Всички брошури за пациенти 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 необходимостта от редовни кръвни изследвания
- Описание на картата на пациента и необходимостта от нея
- Изхвърляне на ненужно лекарство
- Ръководство за работа с помалидомид за пациенти, болногледачи и членове на семейството
- Национални или други приложими специфични разпоредби за отпускане на предписан помалидомид
- Че пациентът не трябва да дава помалидомид на никой друг
- Че пациентът не трябва да дарява кръв по време на лечението (включително при временно прекъсване на приема) и в продължение на 7 дни след спирането на лечението с помалидомид

- 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

Следващата информация също трябва да бъде предоставена в съответната брошура:

Брошура за пациенти от женски пол с детероден потенциал

- Необходимостта да се избегне експозиция на фетуса
- Описание на ППБ
- Необходимостта 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
- Схема на тестовете за бременност
 - Преди започване на лечението
 - Поне всеки 4 седмици по време на лечението (включително при временно прекъсване на приема), освен в случай на потвърдена тубарна стерилизация
 - След края на лечението
- Необходимостта незабавно да се спре помалидомид при съмнение за бременност
- Необходимостта незабавно да се уведоми лекуващия лекар при съмнение за бременност

Брошура за пациенти от мъжки пол

- Необходимостта да се избегне експозиция на фетуса
- Необходимостта да се използват презервативи, ако сексуалната партньорка е бременна или ЖДРП и не използва контрацепция (дори ако мъжът е имал вазектомия)
 - По време на лечението с помалидомид (включително при временно прекъсване на приема)
 - 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 временно прекъсване на приема) и в продължение на 7 дни след спирането на лечението с помалидомид

Карта на пациента или еквивалентен инструмент

Картата на пациента трябва да съдържа следните елементи:

- Потвърждение, че е извършена подходящата консултация
- Документиране на статуса по отношение на детеродния потенциал
- Квадратче за отметка (или подобно), която лекарят поставя, за да потвърди, че пациентът използва ефективна контрацепция (ако е жена с детероден потенциал)
- Дати на тестовете за бременност и резултати

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, подпис и дата

- име на предписващия, подпис 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 помалидомид
 - лекаря, предписал помалидомид, 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 помалидомид 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 помалидомид
 - 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:
 - 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 помалидомид
 - че трябва да върне капсулите на фармацевта след края на лечението

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Помалидомид Zentiva 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

14x1 твърди капсули
21x1 твърди капсули
14 твърди капсули
21 твърди капсули

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

За перорално приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

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. При лечение с Помалидомид Zentiva трябва да следвате програмата за предпазване от бременност.

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1830/001 14 твърди капсули
EU/1/24/1830/002 14x1 твърди капсули
EU/1/24/1830/003 21 твърди капсули
EU/1/24/1830/004 21x1 твърди капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Помалидомид Zentiva 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

Помалидомид Zentiva 1 mg **твърди** капсули

помалидомид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva лого

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Помалидомид Zentiva 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

14x1 твърди капсули

21x1 твърди капсули

14 твърди капсули

21 твърди капсули

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

За перорално приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ 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. При лечение с Помалидомид Zentiva трябва да следвате програмата за предпазване от бременност.

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1830/005 14 твърди капсули
EU/1/24/1830/006 14x1 твърди капсули
EU/1/24/1830/007 21 твърди капсули
EU/1/24/1830/008 21x1 твърди капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Помалидомид Zentiva 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

Помалидомид Zentiva 2 mg **твърди** капсули

помалидомид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva лого

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Помалидомид Zentiva 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

14x1 твърди капсули
21x1 твърди капсули
14 твърди капсули
21 твърди капсули

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

За перорално приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

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. При лечение с Помалидомид Zentiva трябва да следвате програмата за предпазване от бременност.

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1830/009 14 твърди капсули
EU/1/24/1830/010 14x1 твърди капсули
EU/1/24/1830/011 21 твърди капсули
EU/1/24/1830/012 21x1 твърди капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Помалидомид Zentiva 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

Помалидомид Zentiva 3 mg **твърди** капсули

помалидомид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva лого

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Помалидомид Zentiva 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

14x1 твърди капсули
21x1 твърди капсули
14 твърди капсули
21 твърди капсули

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

За перорално приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

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. При лечение с Помалидомид Zentiva трябва да следвате програмата за предпазване от бременност.

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1830/013 14 твърди капсули
EU/1/24/1830/014 14x1 твърди капсули
EU/1/24/1830/015 21 твърди капсули
EU/1/24/1830/016 21x1 твърди капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Помалидомид Zentiva 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

Помалидомид Zentiva 4 mg **твърди** капсули

помалидомид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva Лого

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Помалидомид Zentiva 1 mg твърди капсули
Помалидомид Zentiva 2 mg твърди капсули
Помалидомид Zentiva 3 mg твърди капсули
Помалидомид Zentiva 4 mg твърди капсули
помалидомид (pomalidomide)

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

1. Какво представлява Помалидомид Zentiva и за какво се използва

Какво представлява Помалидомид Zentiva

Помалидомид Zentiva съдържа активното вещество „помалидомид“. Това лекарство е сродно на талидомид и принадлежи към група лекарства, които повлияват имунната система (естествената защита на организма).

За какво се използва Помалидомид Zentiva

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

Помалидомид Zentiva 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 мултипликеният миелом

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

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

Как действа Помалидомид Zentiva

Помалидомид Zentiva 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, хранещи раковите клетки.

Ползата от използване на Помалидомид Zentiva заедно с бортезомиб и дексаметазон

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

- когато се използва заедно с бортезомиб и дексаметазон, Помалидомид Zentiva спира появата на мултипликения 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 Помалидомид Zentiva заедно с дексаметазон

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

- когато се използва заедно с дексаметазон, Помалидомид Zentiva спира появата на мултипликения 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 Помалидомид Zentiva

Не приемайте Помалидомид Zentiva

- ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, или планирате да забременеете, тъй като **се очаква Помалидомид Zentiva 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 Помалидомид Zentiva.

Предупреждения и предпазни мерки

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

Помалидомид Zentiva, ако:

- някога сте имали кръвни съсиреци. По време на лечението с Помалидомид Zentiva 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 Помалидомид Zentiva, 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 туморен 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 Помалидомид Zentiva може да активира отново вируса на хепатит В при пациенти, които са носители на вируса, което да доведе до повторна поява 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, грипозни симптоми, увеличени лимфни възли (признаци 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 мултиплен 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 признаци 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 Помалидомид Zentiva, информирайте Вашия лекар за всяка промяна в тях.

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

Бременност, контрацепция и кърмене - информация за жени и мъже

Трябва да се спазва следното, както е описано в Програмата за предпазване от бременност на Помалидомид Zentiva. Жените и мъжете, които приемат Помалидомид Zentiva, 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 Помалидомид Zentiva, 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-добрия контрацептивен метод за Вас.

- всеки път, когато Вашият лекар Ви издава рецепта, 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 Помалидомид Zentiva преминава в кърмата. Кажете на Вашия лекар, ако кърмите или имате намерение да кърмите. Вашият лекар ще Ви посъветва дали би трябвало да прекратите или да продължите кърменето.

Мъже

Помалидомид Zentiva 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 Помалидомид Zentiva, 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 Помалидомид Zentiva 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 кръвенето (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 Помалидомид Zentiva.

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

Деца и юноши

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

Други лекарства и Помалидомид Zentiva

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

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

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

- някои антидепресанти като флувоксамин.

Шофиране и работа с машини

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

Помалидомид Zentiva 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 Помалидомид Zentiva

Помалидомид Zentiva 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 Помалидомид Zentiva с други лекарства

Помалидомид Zentiva с бортезомиб и дексаметазон

- Вижте листовките, предоставени с бортезомиб и дексаметазон, за допълнителна информация относно тяхната употреба и ефекти.
- Помалидомид Zentiva, 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 поглеждате 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.

ПМЛЗ: Помалидомид Zentiva; **БОР:** Бортезомиб; **ДЕКС:** Дексаметазон

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

Цикъл 9 и следващи			
Име на лекарството			
Ден	ПМЛЗ	БОР	ДЕКС
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√		
5	√		
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√		
12	√		
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			

Цикъл 1 до 8			
Име на лекарството			
Ден	ПМЛЗ	БОР	ДЕКС
20			
21			

Цикъл 9 и следващи			
Име на лекарството			
Ден	ПМЛЗ	БОР	ДЕКС
20			
21			

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

Помалидомид Zentiva само с дексаметазон

- Вижте листовката, предоставена с дексаметазон, за допълнителна информация за неговата употреба и ефекти.
- Помалидомид Zentiva 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 поглеждате 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.

ПМЛЗ: Помалидомид Zentiva; **ДЕКС:** Дексаметазон

Име на лекарството		
Ден	ПМЛЗ	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 Помалидомид Zentiva да приемате с други лекарства

Помалидомид Zentiva с бортезомиб и дексаметазон

- Препоръчителната начална доза Помалидомид Zentiva 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.

Помалидомид Zentiva само с дексаметазон

- Препоръчителната доза Помалидомид Zentiva 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 Помалидомид Zentiva, 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, еноксацин и флувоксамин) 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 Помалидомид Zentiva

- Не чупете, не отваряйте и не дъвчете капсулите. Ако прах от счупена капсула Помалидомид Zentiva 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 „дип” и да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. След това 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 Помалидомид Zentiva, ако имате бъбречни проблеми и получавате диализно лечение.

Продължителност на лечението с Помалидомид Zentiva

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

Ако сте приели повече от необходимата доза Помалидомид Zentiva

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

Ако сте пропуснали да приемете Помалидомид Zentiva

Ако сте пропуснали да приемете Помалидомид Zentiva в ден, в който трябва да го приемете, вземете следващата капсула както обикновено на следващия ден. Не увеличавайте броя на приеманите капсули, за да компенсирате това, че сте пропуснали да приемете Помалидомид Zentiva 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 Помалидомид Zentiva 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 признаци на инфекция (дължаща се на понижен брой бели кръвни клетки, които се борят с инфекциите).
- Кръвоизлив или посиняване без причина, включително кръвене от носа и кръвене 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 кръвава 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 гръдна 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 Помалидомид Zentiva, 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 Помалидомид Zentiva 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 мъждене)
- 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
- Изтръпване, мравучкане 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)
- Изтръпване, 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 изпотпяване и задъхване, гадене и повръщане)
- Гръдна болка, гръдна инфекция
- Повишено кръвно налягане
- Спад едновременно в броя на червените и белите кръвни клетки и тромбоцитите (панцитопения), което Ви прави по-предразположени към кръвене 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 (хипокалциемя), което от своя страна може да причини безчувственост и/или изтръпване на дланите, стъпалата или устните, мускулни крампи, мускулна слабост, прималяване, обърканост
- Ниски нива на фосфат в кръвта (хипофосфатемия), което може да причини мускулна слабост и раздразнителност или обърканост
- Високи нива на калций в кръвта (хиперкалциемя), 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 (катаракта)
- Увреждане на бъбреците
- Невъзможност за уриниране
- Отклонения в резултатите от чернодробно изследване
- Болка в таза
- Загуба на телото.

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

- Инсулт.
- Възпаление на черния дроб (хепатит), което може да причини сърбеж по кожата, пожълтяване 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 (синдром на тумурен разпад). 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 телото.

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 Помалидомид Zentiva

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 Помалидомид Zentiva, 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 Помалидомид Zentiva

- Активното вещество е помалидомид.
- Другите съставки са: целулоза, микрокристална; малтодекстрин; натриев стеарилфумарат като капсулно съдържимо.

Помалидомид Zentiva 1 mg твърди капсули:

- Всяка капсула съдържа 1 mg помалидомид.
- Обвивката на капсулата се състои от: желатин, титанов диоксид (E171), железен оксид, жълт (E172), железен оксид, червен (E172) и печатно мастило.

Помалидомид Zentiva 2 mg твърди капсули:

- Всяка капсула съдържа 2 mg помалидомид.
- Обвивката на капсулата се състои от: желатин, титанов диоксид (E171), железен оксид, жълт (E172), железен оксид, червен (E172) и печатно мастило.

Помалидомид Zentiva 3 mg твърди капсули:

- Всяка капсула съдържа 3 mg помалидомид.
- Обвивката на капсулата се състои от: желатин, титанов диоксид (E171), железен оксид, жълт (E172), железен оксид, червен (E172), индиго кармин (E132) и печатно мастило.

Помалидомид Zentiva 4 mg твърди капсули:

- Всяка капсула съдържа 4 mg помалидомид.
- Обвивката на капсулата се състои от: желатин, титанов диоксид (E171), железен оксид, жълт (E172), железен оксид, червен (E172), индиго кармин (E132), Еритрозин (E127) и печатно мастило.

Печатното мастило съдържа шеллак (E904), титанов оксид (E171) и пропиленгликол (E1520).

Как изглежда Помалидомид Zentiva и какво съдържа опаковката

Помалидомид Zentiva 1 mg твърди капсули: Червено капаче и жълто тяло, с надпис „PLM 1” върху тях.

Помалидомид Zentiva 2 mg твърди капсули: Червено капаче и оранжево тяло, с надпис „PLM 2” върху тях.

Помалидомид Zentiva 3 mg твърди капсули: Червено капаче и тюркоазено тяло, с надпис „PLM 3” върху тях.

Помалидомид Zentiva 4 mg твърди капсули: Червено капаче и тъмносиньо тяло, с надпис „PLM 4” върху тях.

OPA/Al/PVC/Al блистери или перфорирани блистери с единични дози.

Видове опаковки: 14x1, 21x1, 14 или 21 капсули. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

Производител

Synthon Hispania S.L.
Calle De Castello 1
08830 Sant Boi de Llobregat
Испания

или

Synthon B.V.
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Нидерландия

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +359 244 17 136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 91 111 58 93
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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