

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Imnovid 1 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 1 mg помалидомид (pomalidomide).

Imnovid 2 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 2 mg помалидомид (pomalidomide).

Imnovid 3 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 3 mg помалидомид (pomalidomide).

Imnovid 4 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 4 mg помалидомид (pomalidomide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Imnovid 1 mg твърди капсули

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

Imnovid 2 mg твърди капсули

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

Imnovid 3 mg твърди капсули

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

Imnovid 4 mg твърди капсули

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Imnovid, в комбинация с дексаметазон, е показан при лечение на възрастни пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом, които са получили поне две предварителни лечебни схеми, включително с леналидомид и с 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 Imnovid е 4 mg 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 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 Imnovid в комбинация с бортезомиб и дексаметазон

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

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

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

Промяна на дозата помалидомид или прекъсване на приема

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

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

Таблица 2. Указания за промяна на дозата помалидомид^а

Токсичност	Промяна на дозата
<p>Неутропения* АБН** < 0,5 x 10⁹/l или фебрилна неутропения (температура ≥38,5°C и АБН < 1 x 10⁹/l)</p>	Прекъснете лечението с помалидомид за останалата част от цикъла. Изследвайте ПКК*** ежеседмично.
Обратно покачване на АБН до ≥ 1 x 10 ⁹ /l	Продължете лечението с помалидомид при едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.
За всеки следващ спад до < 0,5 x 10 ⁹ /l	Прекъснете лечението с помалидомид.
Обратно покачване на АБН до ≥ 1 x 10 ⁹ /l	Продължете лечението с помалидомид при едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.
<p>Тромбоцитопения Брой тромбоцити < 25 x 10⁹/l</p>	Прекъснете лечението с помалидомид за останалата част от цикъла. Изследвайте ПКК*** ежеседмично.
Обратно покачване на броя тромбоцити до ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Продължете лечението с помалидомид при едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.
За всеки следващ спад до < 25 x 10 ⁹ /l	Прекъснете лечението с помалидомид.
Обратно покачване на броя тромбоцити до ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Продължете лечението с помалидомид при едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.
<p>Обрив Обрив = степен 2-3</p>	Обмислете прекъсване на приема или прекратяване на лечението с помалидомид.
Обрив = степен 4 или образуване на мехури (включително ангиоедем, анафилактична реакция, екسفолитивен 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).
<p>Други Други ≥ степен 3 свързани с помалидомид нежелани събития</p>	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 ≤ степен 2, преди да подновите прилагането).

^а 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^o

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

^oНамаляването 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, лекарственият продукт трябва да бъде спрян.

Мощни инхибитори на CYP1A2

Ако мощни инхибитори на CYP1A2 (напр. ципрофлоксацин, еноксацин и флувоксамин) се прилагат едновременно с помалидомид, намалете дозата помалидомид с 50% (вж. точки 4.5 и 5.2).

Промяна 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 или прекъсване на дозата 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 при 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 при едно дозово ниво.
Обърканост или промени в настроението ≥ степен 2	Прекъснете дозата, 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 при едно дозово ниво. Лекувайте с инсулин или перорални хипогликемични средства, според случая.
Остър панкреатит	Изключете дексаметазон от лечебната схема.
Други свързани с дексаметазон нежелани реакции ≥ степен 3	Прекратете прилагането на дексаметазон, докато нежеланата реакция отшуми до ≥ степен 2. Продължете с едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.

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

Таблица 5. Намаляване на дозата дексаметазон

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

Дексаметазон трябва да бъде 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 усмотрение на лекаря.

- *Помалидомид в комбинация с дексаметазон*

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

Препоръчителната доза дексаметазон е 40 mg 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 помалидомид или прекъсване на приема

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

Промяна или прекъсване на дозата 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 дозата обаче са по решение лекаря в съответствие с актуалната Кратка характеристика на продукта (КХП).

Таблица 6. Намаляване на дозата дексаметазон

Дозово ниво	≤ 75-годишна възраст 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	10mg	8 mg

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

Специални популации

Старческа възраст

- *Помалидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон*

Не се налага коригиране на дозата помалидомид.

За информация относно бортезомиб, прилаган в комбинация с Imnovid, вижте съответната актуална КХП.

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*

Не се налага коригиране на дозата помалидомид.

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

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 раздели 4.8, 5.1 и 5.2. Няма съответно приложение на помалидомид при деца на възраст 0 до 17 години за показанието мултиплен миелом.

Начин на приложение

Перорално приложение.

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

За информация относно други лекарствени продукти, прилагани в комбинация с Imnovid, вижте съответната актуална КХП.

4.3 Противопоказания

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

За информация относно други лекарствени продукти, прилагани в комбинация с Imnovid, вижте съответната актуална КХП.

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 животнозастрашаващи 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 превенция на бременността 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.

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

- Пациентката се придържа към условията на Програмата за превенция на бременността, 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 ежемесечно. Ако не е привикнала към ефективна контрацепция, пациентката 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 техния фармацевт.

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

Медицинските специалисти и болногледачите трябва да използват ръкавици за еднократна употреба, когато работят с блистера или капсулата. Жени, които са бременни или подозират, че може да са бременни, не трябва да работят с блистера или капсулата (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 терапията 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 превенция на бременността, и да даде на пациентите съответната обучителна брошура за пациента, карта на пациента и/или еквивалентно средство в съответствие с въведената национална система за карти на пациента. В сътрудничество с всеки национален компетентен орган е въведена национална система за контролирано разпространение. Системата за контролирано разпространение включва използването на карта на пациента и/или еквивалентно средство за контрол на предписването и/или отпускането и събирането на подробни данни, отнасящи се до показанието, за да се следи употребата извън одобреното показание на територията на страната. В идеалния случай тестът за бременност, издаването на рецептата и отпускането на лекарствения продукт трябва да стават в един и същ ден. Отпускането на помалидомид на жени с детероден потенциал трябва да става в рамките на 7 дни след предписването и след отрицателен резултат на тест за бременност под лекарски контрол. Рецептите за жени с детероден потенциал могат да бъдат с максимална продължителност на лечението от 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 от 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). 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 еритропоеични средства води до риск от тромботични събития, вкл. тромбоемболия. Затова, еритропоеичните средства, а така също и други средства, които могат да увеличат риска от тромбоемболични събития, трябва да се прилагат с повишено внимание.

Нарушения на щитовидната жлеза

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

Периферна невропатия

Пациенти с налична периферна невропатия ≥ 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 изпитването; 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 периодично 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 високо туморно натоварване преди започване на лечението. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно и да се вземат подходящи предпазни мерки.

Втори първични злокачествени заболявания

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

Алергични реакции и тежки кожни реакции

Съобщава се за ангиоедем, анафилактична реакция и тежки дерматологични реакции, включително SJS, TEN и DRESS, при употребата на помалидомид (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат консултирани за признаците и симптомите на тези реакции от предписващите лекари, и трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно лекарска помощ, ако развият тези симптоми. Помалидомид трябва да се преустанови при ексфолиативен или булозен обрив или ако има съмнения за SJS, TEN или DRESS и не трябва да се подновява след прекратяване то му поради тези реакции. Пациенти с анамнеза за сериозни алергични реакции, свързани с лечение с талидомид или леналидомид, са изключени от клиничните проучвания. Такива пациенти може да са с по-висок 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 имуносупресивна 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, магнитно резонансно образно изследване на мозъка и анализ на гръбначно-мозъчната течност за ДНК на JC вируса (JCV) чрез полимеразна верижна реакция (ПВР) или мозъчна биопсия с тестване за JCV. Отрицателният резултат от ПВР за JCV не изключва ПМЛ. Възможно е да се наложи допълнително проследяване и оценка, ако не може да бъде поставена алтернативна диагноза.

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

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. на практика не съдържа натрий.

За информация относно други лекарствени продукти, прилагани в комбинация с Imnovid, вижте съответната актуална КХП.

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 лекарствени 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 лекарствени 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 от CYP1A2 и CYP3A4/5. Той е също и субстрат за P-гликопротеин. Едновременното приложение на помалидомид с мощния инхибитор на CYP3A4/5 и P-gp кетоконазол 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 кетоконазол, увеличава средната експозиция на помалидомид до 107% с 90% доверителен интервал [91% до 124%] в сравнение с помалидомид плюс кетоконазол. В едно второ изпитване за оценка на приноса само на инхибитор на CYP1A2 за промените на метаболизма, едновременното приложение само на флувоксамин с помалидомид увеличава средната експозиция на помалидомид до 125% с 90% доверителен интервал [98% до 157%] в сравнение само с помалидомид. Ако мощни инхибитори на CYP1A2 (напр. ципрофлоксацин, еноксацин и флувоксамин) се прилагат едновременно с помалидомид, намалете дозата помалидомид с 50%.

Дексаметазон

Едновременното многократно приложение на дози от максимум 4 mg помалидомид с 20 mg до 40 mg дексаметазон (слаб до умерен индуктор на няколко CYP ензима, включително CYP3A) на пациенти с мултиплен миелом няма никакъв 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.

За информация относно други лекарствени продукти, прилагани в комбинация с Imnovid, вижте съответната актуална КХП.

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 превенция на бременността, вижте точка 4.3 и точка 4.4.

Кърмене

Не е известно дали помалидомид се екскретира в кърмата. Помалидомид се открива в кърмата на лактиращи плъхове 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. Вижте 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 (46,8%), тромбоцитопения (36,7%) и анемия (28,4%). Най-често съобщаваната нежелана реакция е

периферна сензорна невропатия (47,8%). Най-често съобщаваните нежелани реакции от 3-та или 4-та степен са нарушения на кръвта и лимфната система, включително неутропения (41,7%), тромбоцитопения (27,3%) и анемия (14,0%). Най-често съобщаваната сериозна нежелана реакция е пневмония (11,5%). Други съобщавани сериозни нежелани реакции включват пирексия (4,0%), инфекция на долните дихателни пътища (2,9%), белодробна емболия (2,9%), грип (2,9%) 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

- *Помалидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон*

В рандомизираното изпитване СС-4047-ММ-007 278 пациенти получават помалидомид, бортезомиб и дексаметазон (рамо на Пом+Бтз+Декс). За информацията относно дозите вижте точка 4.2.

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

Категориите по честота за Пом+Бтз+Декс (всички степени) са дефинирани в съответствие с актуалните указания като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

Таблица 7. Всички нежелани реакции (НЛР), съобщени в клиничното изпитване ММ-007 при пациенти, лекувани с помалидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон

Системо-органен клас/ Предпочитан термин	Всички нежелани реакции/Честота	Нежелани реакции от 3–4 степен/Честота
Инфекции и инфестации	<p><u>Много чести</u> Пневмония Бронхит Инфекция на горните дихателни пътища Вирусна инфекция на горните дихателни пътища</p> <p><u>Чести</u> Сепсис Септичен шок Колит, причинен от <i>Clostridium difficile</i> Инфекция на дихателните пътища Инфекция на долните дихателни пътища Белодробна инфекция Грип Бронхиолит Инфекция на пикочните пътища</p>	<p><u>Много чести</u> Пневмония</p> <p><u>Чести</u> Сепсис Септичен шок Колит, причинен от <i>Clostridium difficile</i> Бронхит Инфекция на горните дихателни пътища Инфекция на дихателните пътища Инфекция на долните дихателни пътища Белодробна инфекция Грип Бронхиолит Инфекция на пикочните пътища</p>
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	<p><u>Чести</u> Базалноклетъчен карцином</p>	
Нарушения на кръвта и лимфната система	<p><u>Много чести</u> Неутропения Тромбоцитопения Левкопения Анемия</p> <p><u>Чести</u> Фебрилна неутропения Лимфопения</p>	<p><u>Много чести</u> Неутропения Тромбоцитопения Анемия</p> <p><u>Чести</u> Фебрилна неутропения Левкопения Лимфопения</p>
Нарушения на метаболизма и храненето	<p><u>Много чести</u> Хипокалиемия Хипергликемия</p> <p><u>Чести</u> Хипомагнезиемия Хипокалциемия Хипофосфатемия Хиперкалиемия Хиперкалциемия</p>	<p><u>Чести</u> Хипокалиемия Хипергликемия Хипомагнезиемия Хипокалциемия Хипофосфатемия Хиперкалиемия Хиперкалциемия</p>

Системо-органен клас/ Предпочитан термин	Всички нежелани реакции/Честота	Нежелани реакции от 3–4 степен/Честота
Психични нарушения	<u>Много чести</u> Безсъние <u>Чести</u> Депресия	<u>Чести</u> Депресия Безсъние
Нарушения на нервната система	<u>Много чести</u> Периферна сензорна невропатия Замаяност Тремор <u>Чести</u> Синкоп Периферна сензомоторна невропатия Парестезия Дизгеузия	<u>Чести</u> Синкоп Периферна сензорна невропатия Периферна сензомоторна невропатия <u>Нечести</u> Замаяност Тремор
Нарушения на очите	<u>Чести</u> Катаракта	<u>Чести</u> Катаракта
Сърдечни нарушения	<u>Чести</u> Предсърдно мъждене	<u>Чести</u> Предсърдно мъждене
Съдови нарушения	<u>Чести</u> Дълбока венозна тромбоза Хипотония Хипертония	<u>Чести</u> Хипотония Хипертония <u>Нечести</u> Дълбока венозна тромбоза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<u>Много чести</u> Диспнея Кашлица <u>Чести</u> Белодробна емболия	<u>Чести</u> Белодробна емболия Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	<u>Много чести</u> Диария Повръщане Гадене Запек <u>Чести</u> Коремна болка Болка в горната част на корема Стоматит Сухота в устата Абдоминална дистензия	<u>Чести</u> Диария Повръщане Коремна болка Запек <u>Нечести</u> Болка в горната част на корема Стоматит Гадене Абдоминална дистензия

Системо-органен клас/ Предпочитан термин	Всички нежелани реакции/Честота	Нежелани реакции от 3–4 степен/Честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести Обрив	Чести Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести Мускулна слабост Болка в гърба Чести Болка в костите Мускулни спазми	Чести Мускулна слабост Болка в гърба Нечести Болка в костите
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести Остро бъбречно увреждане Хронично бъбречно увреждане Задържане на урина	Чести Остро бъбречно увреждане Хронично бъбречно увреждане Задържане на урина
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести Умора Пирексия Периферен оток Чести Гръдна болка от несърдечен произход Оток	Чести Умора Пирексия Гръдна болка от несърдечен произход Периферен оток Оток
Изследвания	Чести Повишена аланин аминотрансфераза Понижено тегло	Чести Понижено тегло Нечести Повишена аланин аминотрансфераза
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести Падане	Нечести Падане

Таблица на нежеланите реакции

- *Помалидомид в комбинация с дексаметазон*

В рандомизираното изпитване СС-4047-ММ-003 на 302 пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом е прилаган 4 mg помалидомид веднъж дневно за 21 дни от всеки 28-дневен цикъл в комбинация със седмична ниска доза дексаметазон.

Нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти, лекувани с помалидомид плюс дексаметазон, са изброени по-долу в Таблица 8 по системо-органни класове (SOC) и честота за всички нежелани реакции (НЛР) и за нежелани реакции от 3-та или 4-та степен.

Честотите на нежеланите реакции са съобщените за рамото на помалидомид плюс дексаметазон в изпитване СС-4047-ММ-003 (n = 302). Във всеки SOC и групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотите се определят в съответствие с настоящото ръководство като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$).

Таблица 8. НЛР, съобщавани в клинично изпитване ММ-003 при пациенти, лекувани с помалидомид в комбинация с дексаметазон

Системо-органен клас/ Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР от 3–4 степен/Честота
Инфекции и инфестации	<p>Много чести Пневмония (бактериални, вирусни и гъбични инфекции, включително опортюнистични инфекции)</p> <p>Чести Неутропеничен сепсис Бронхопневмония Бронхит Инфекция на дихателните пътища Инфекция на горните дихателни пътища Назофарингит Херпес зостер</p>	<p>Чести Неутропеничен сепсис Пневмония (бактериални, вирусни и гъбични инфекции, включително опортюнистични инфекции) Бронхопневмония Инфекция на дихателните пътища Инфекция на горните дихателни пътища</p> <p>Нечести Бронхит Херпес зостер</p>
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	<p>Нечести Базалноклетъчен карцином на кожата Сквамозноклетъчен карцином на кожата</p>	<p>Нечести Базалноклетъчен карцином на кожата Сквамозноклетъчен карцином на кожата</p>
Нарушения на кръвта и лимфната система	<p>Много чести Неутропения Тромбоцитопения Левкопения Анемия</p> <p>Чести Фебрилна неутропения</p>	<p>Много чести Неутропения Тромбоцитопения Анемия</p> <p>Чести Фебрилна неутропения Левкопения</p>
Нарушения на метаболизма и храненето	<p>Много чести Понижен апетит</p> <p>Чести Хиперкалиемия Хипонатриемия</p>	<p>Чести Хиперкалиемия Хипонатриемия</p> <p>Нечести Понижен апетит</p>
Психични нарушения	<p>Чести Състояние на обърканост</p>	<p>Чести Състояние на обърканост</p>
Нарушения на нервната система	<p>Чести Понижено ниво на съзнание Периферна сензорна невропатия Замаяност Тремор</p>	<p>Чести Понижено ниво на съзнание</p> <p>Нечести Периферна сензорна невропатия Замаяност Тремор</p>
Нарушения на ухото и лабиринта	<p>Чести Вертиго</p>	<p>Чести Вертиго</p>
Съдови нарушения	<p>Чести Дълбока венозна тромбоза</p>	<p>Нечести Дълбока венозна тромбоза</p>

Системо-органен клас/ Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР от 3–4 степен/Честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<u>Много чести</u> Диспнея Кашлица <u>Чести</u> Белодробна емболия	<u>Чести</u> Диспнея <u>Нечести</u> Белодробна емболия Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	<u>Много чести</u> Диария Гадене Запек <u>Чести</u> Повръщане Стомашно-чревен кръвоизлив	<u>Чести</u> Диария Повръщане Запек <u>Нечести</u> Гадене Стомашно-чревен кръвоизлив
Хепатобилиарни нарушения	<u>Нечести</u> Хипербилирубинемия	<u>Нечести</u> Хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<u>Чести</u> Обрив Пруритус	<u>Чести</u> Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<u>Много чести</u> Болка в костите Мускулни спазми	<u>Чести</u> Болка в костите <u>Нечести</u> Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<u>Чести</u> Бъбречна недостатъчност Задържане на урина	<u>Чести</u> Бъбречна недостатъчност <u>Нечести</u> Задържане на урина
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	<u>Чести</u> Болка в таза	<u>Чести</u> Болка в таза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<u>Много чести</u> Умора Пирексия Периферен оток	<u>Чести</u> Умора Пирексия Периферен оток
Изследвания	<u>Чести</u> Намален брой неутрофили Намален брой бели кръвни клетки Намален брой тромбоцити Повишена аланин аминотрансфераза	<u>Чести</u> Намален брой неутрофили Намален брой бели кръвни клетки Намален брой тромбоцити Повишена аланин аминотрансфераза

Таблица на нежеланите реакции след пускане на пазара

Освен гореизброените нежелани реакции, установени при основните клинични изпитвания, следващата Таблица 9 е съставена от данни, събрани от постмаркетинговото наблюдение.

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

Таблица 9. НЛР, съобщавани при постмаркетинговата употреба, при пациенти, лекувани с помалидомид

Системо-органен клас/ Предпочитан термин	Всички нежелани реакции/Честота	Нежелани реакции от 3–4 степен/Честота
Инфекции и инфестации	<u>С неизвестна честота</u> Реактивиране на хепатит В	<u>С неизвестна честота</u> Реактивиране на хепатит В
Нарушения на кръвта и лимфната система	<u>Чести</u> Панцитопения	<u>Чести</u> Панцитопения
Нарушения на имунната система	<u>Чести</u> Ангиоедем Уртикария <u>С неизвестна честота</u> Анафилактична реакция Отхвърляне на трансплантиран солиден орган	<u>Нечести</u> Ангиоедем Уртикария <u>С неизвестна честота</u> Аанафилактична реакция
Нарушения на ендокринната система	<u>Нечести</u> Хипотиреоидизъм	
Нарушения на метаболизма и храненето	<u>Чести</u> Хиперурикемия <u>Нечести</u> Тумор-лизис синдром	<u>Чести</u> Хиперурикемия <u>Нечести</u> Тумор-лизис синдром
Нарушения на нервната система	<u>Чести</u> Вътречерепен кръвоизлив <u>Нечести</u> Мозъчно-съдов инцидент	 <u>Нечести</u> Мозъчно-съдов инцидент Вътречерепен кръвоизлив
Сърдечни нарушения	<u>Чести</u> Сърдечна недостатъчност Предсърдно мъждене Инфаркт на миокарда	<u>Чести</u> Сърдечна недостатъчност Предсърдно мъждене <u>Нечести</u> Инфаркт на миокарда
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<u>Чести</u> Епистаксис Интерстициална белодробна болест	<u>Нечести</u> Епистаксис Интерстициална белодробна болест
Хепатобилиарни нарушения	<u>Нечести</u> Хепатит	

Системо-органен клас/ Предпочитан термин	Всички нежелани реакции/Честота	Нежелани реакции от 3–4 степен/Честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<u>С неизвестна честота</u> Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми Токсична епидермална некролиза Синдром на Stevens-Johnson	<u>С неизвестна честота</u> Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми Токсична епидермална некролиза Синдром на Stevens-Johnson
Изследвания	<u>Чести</u> Повишена пикочна киселина в кръвта	<u>Нечести</u> Повишена пикочна киселина в кръвта

Описание на избрани нежелани реакции

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

При пациентите, получаващи комбинирана терапия с помалидомид в клинични проучвания, неутропения възниква при не повече от 46, 8% от пациентите (41,7% от 3-та или 4-та степен). Неутропенията не води до прекратяване на помалидомид при никои от пациентите и рядко е сериозна.

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

При пациентите, получаващи комбинирана терапия с помалидомид в клинични проучвания, тромбоцитопения възниква при 27,0-36,7% от пациентите. Тромбоцитопенията е от 3-та или 4-та степен при 20,7-27,3% от пациентите, води до прекратяване на помалидомид при 0,7% от пациентите и е сериозна при 0,4-1,7% 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.

Инфекция

Инфекцията е най-честата нехематологична токсичност.

При пациентите, получаващи комбинирана терапия с помалидомид в клинични проучвания, инфекция възниква при 55,0-80,2% от пациентите (24,0-30,9% 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 2,7-4,0% от пациентите. Инфекциите водят до прекратяване на помалидомид при 2,0-2,9% 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).

При пациентите, получаващи комбинирана терапия с помалидомид в клинични проучвания, венозни тромбоемболични събития (VTE) възникват при 3,3-11,5% от пациентите (1,3-5,4% от 3-та или 4-та степен). VTE се съобщават като сериозни при 1,7-4,3% от пациентите, не се

съобщават реакции с летален изход от клиничните проучвания, а VTE се свързват с прекратяване на помалидомид при не повече от 1,8%.

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 различните рамена на лечение. Приблизително 30% от пациентите, получили периферна невропатия, имат анамнеза за невропатия на изходното ниво. Периферната невропатия довежда до спиране съответно на бортезомиб приблизително при 12,9% от пациентите, помалидомид при 1,8% и дексаметазон при 2,2 – 8,9% от пациентите. Вижте също КХП за бортезомиб.

- *Помалидомид в комбинация с дексаметазон*

Пациенти с налична 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 и 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 кръвене. Хеморагичните събития включват епистаксис, вътречерепен кръвоизлив и стомашно-чревен кръвоизлив.

Алергични реакции и тежки кожни реакции

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

Педиатрична популация

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/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 и 10 mg, прилагани многократно веднъж дневно при пациенти с мултиплен миелом, без да се съобщава за сериозни нежелани реакции, свързани с предозиране. В изпитвания 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 мултиплиения миелом. По-конкретно, помалидомид инхибира пролиферацията и индуцира апоптозата на хематопоетични туморни клетки. Освен това, помалидомид инхибира пролиферацията на леналидомид-резистентни клетъчни линии на мултиплиения 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 Killer) 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 and Ikaros са таргет за убиквитиниране и последващо разграждане, което води до преки цитотоксични и имуномодулаторни ефекти. *In vivo*, терапията с помалидомид води до намаляване на нивата на Ikaros при пациентите с 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+Бtz+НД-Декс) са сравнени с бортезомиб и ниска доза дексаметазон (Бtz+НД-Декс) в едно многоцентрово, рандомизирано, открито изпитване 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 изпитването: 281 в рамото на Пом+Бtz+НД-Декс и 278 в рамото на Бtz+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+Бtz+НД-Декс; 68,7% при Бtz+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+Бtz+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 изпитването 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 изпитването 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 преглед и оценка (Independent Response Adjudication Committee, IRAC), според критериите на IMWG, като е използвана популацията на всички рандомизирани пациенти (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 10, като е използвана крайна дата за събиране на данни 26 октомври 2017 г. Криви на Kaplan-Meier за ПБП за популацията ITT са представени на Фигура 1.

Таблица 10. 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), р-стойност ^f	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 , р-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 = Степен на общ отговор (Overall response rate); ПБП = Преживяемост без прогресия; ПОМ = помалидомид; PR = Частичен отговор (Partial Response); sCR = Строг пълен отговор (Stringent complete response); VGPR = Много добър частичен отговор (Very good partial response)

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

^b 95% ДИ за медианата

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

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

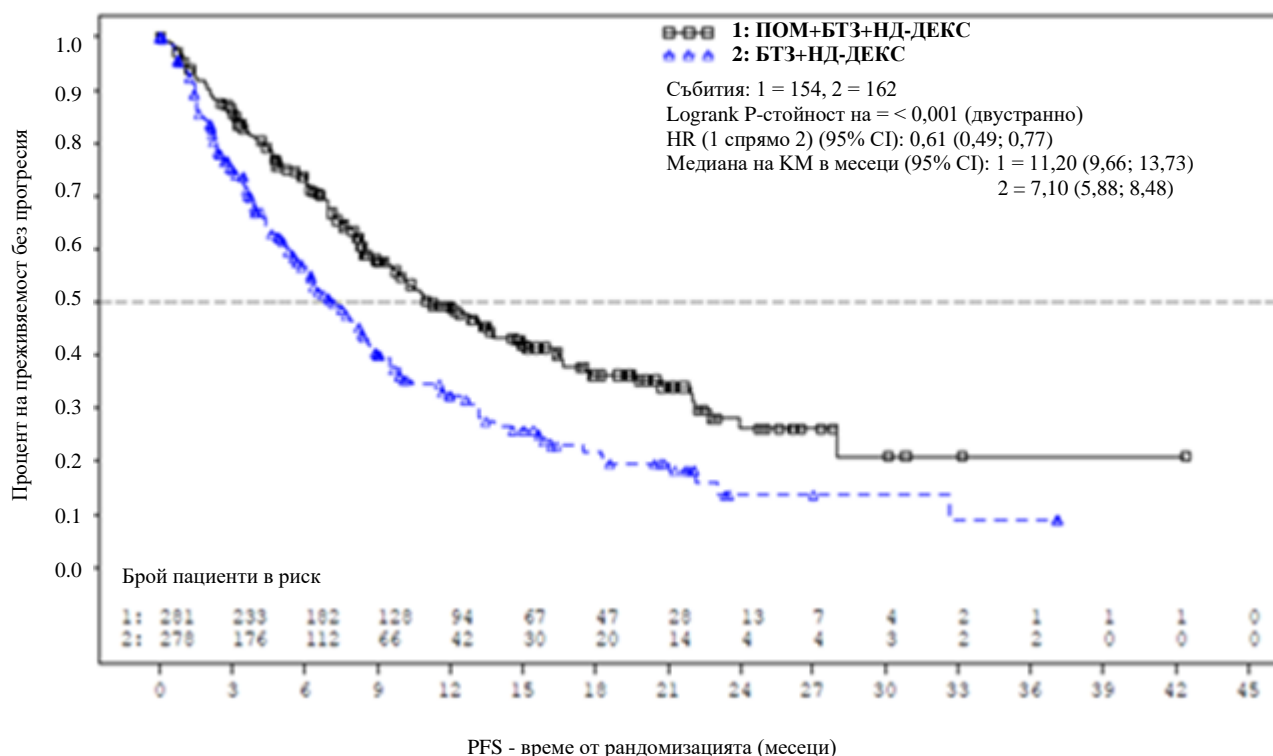
^e Съотношението на шансовете е за Пом+Бтз+НД-Декс:Бтз+НД-Декс

^f р-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 ≥ 3,5 mg/l; ≤ 5,5 mg/l спрямо > 5,5 mg/l).

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

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

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



Крайна дата за събиране на данните: 26 октомври 2017 г.

Според междинен анализ за обща преживяемост (OS), като е използвана крайна дата за събиране на данни 15 септември 2018 г. (медиана на периода на проследяване 26,2 месеца), медианата на времето на общата преживяемост (ОП) от изчисленията по Kaplan-Meier е 40,5 месеца в рамото на Пом+Бтз+НД-Декс и 30,5 месеца в рамото на Бтз+НД-Декс; HR = 0,91; 95% CI: 0,70; 1,18, с обща честота на събитията 43,3%.

- *Помалидомид в комбинация с дексаметазон*

Ефикасността и безопасността на помалидомид в комбинация с дексаметазон са оценени в едно многоцентрово, рандомизирано, открито изпитване 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 изпитването: 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 с намерение за лечение (ITT) медианата на времето до ПБП според прегледа от Независим комитет за преглед и оценка (Independent Review Adjudication Committee, IRAC), на

базата на IMWG критериите, е 15,7 седмици (95% ДИ: 13,0; 20,1) в рамото на Пом + НД-Декс; изчислената честота на преживяемост без събития за 26 седмици е 35,99% ($\pm 3,46\%$). В рамото на ВД-Декс медианата на времето до ПБП е 8,0 седмици (95% ДИ: 7,0; 9,0); изчислената честота на преживяемост без събития за 26 седмици е 12,15% ($\pm 3,63\%$).

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

ПБП е обобщена в Таблица 11 за ИТТ популацията. Кривата на Kaplan-Meier за ПБП при ИТТ популацията е дадена на Фигура 2.

Таблица 11: Време на преживяемост без прогресия според прегледа на IRAC въз основа на IMWG критериите (стратифициран логаритмичен рангов тест (log-rank test)) (ITT популация)

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

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

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

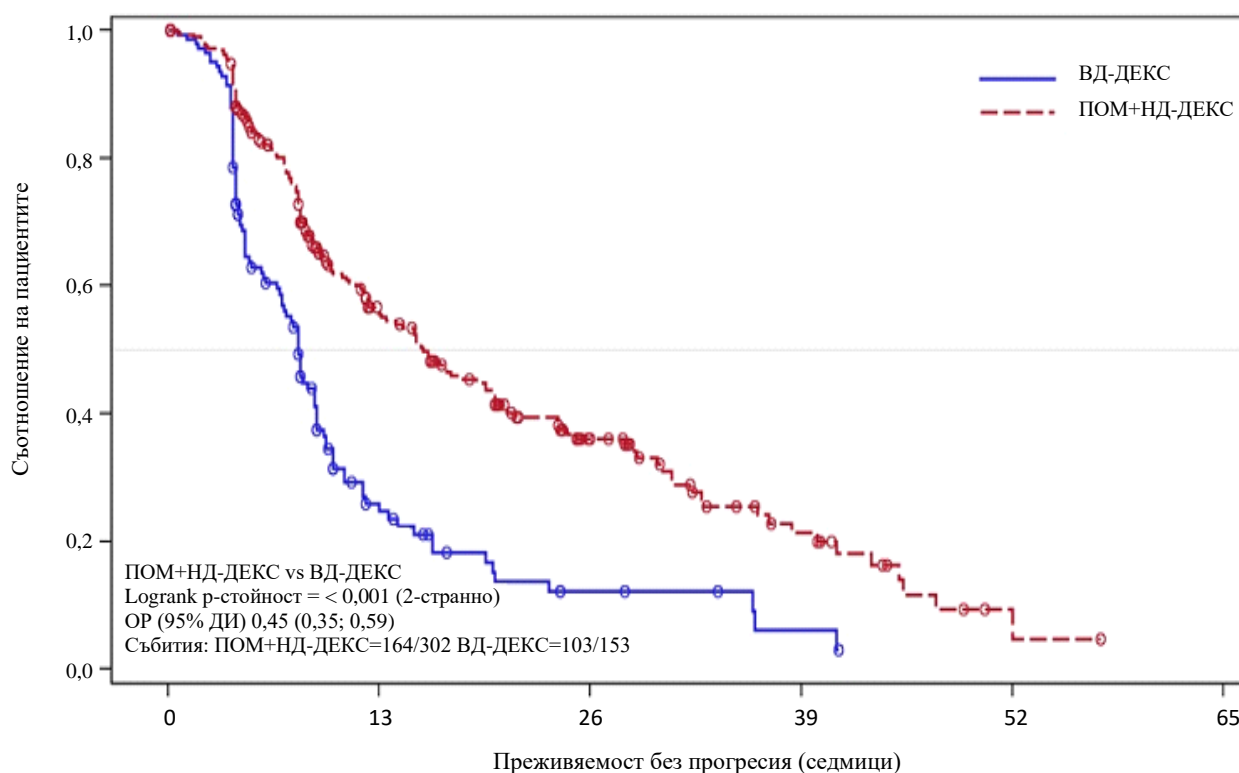
^b 95% доверителен интервал за медианата на времето на преживяемост без прогресия.

^c На базата на модела Сох за пропорционалните рискове, сравняващ рисковите функции, свързани с групите за лечение, стратифицирани по възраст (≤ 75 спр. > 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).

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

Крайна дата за данните: 07 септември 2012 г.

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



Крайна дата за данните: 07 септември 2012 г.

Общата преживяемост е главната вторична крайна точка в изпитването. Общо 226 (74,8%) от пациентите на Пом + НД-Декс и 95 (62,1%) от пациентите на ВД-Декс са били живи към крайната дата (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%-вия 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 ИТТ популацията е обобщена в Таблица 12. Кривата на Kaplan-Meier за ОП за ИТТ популацията е дадена на Фигура 3.

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

Таблица 12: Обща преживяемост: ИТТ популация

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

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

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

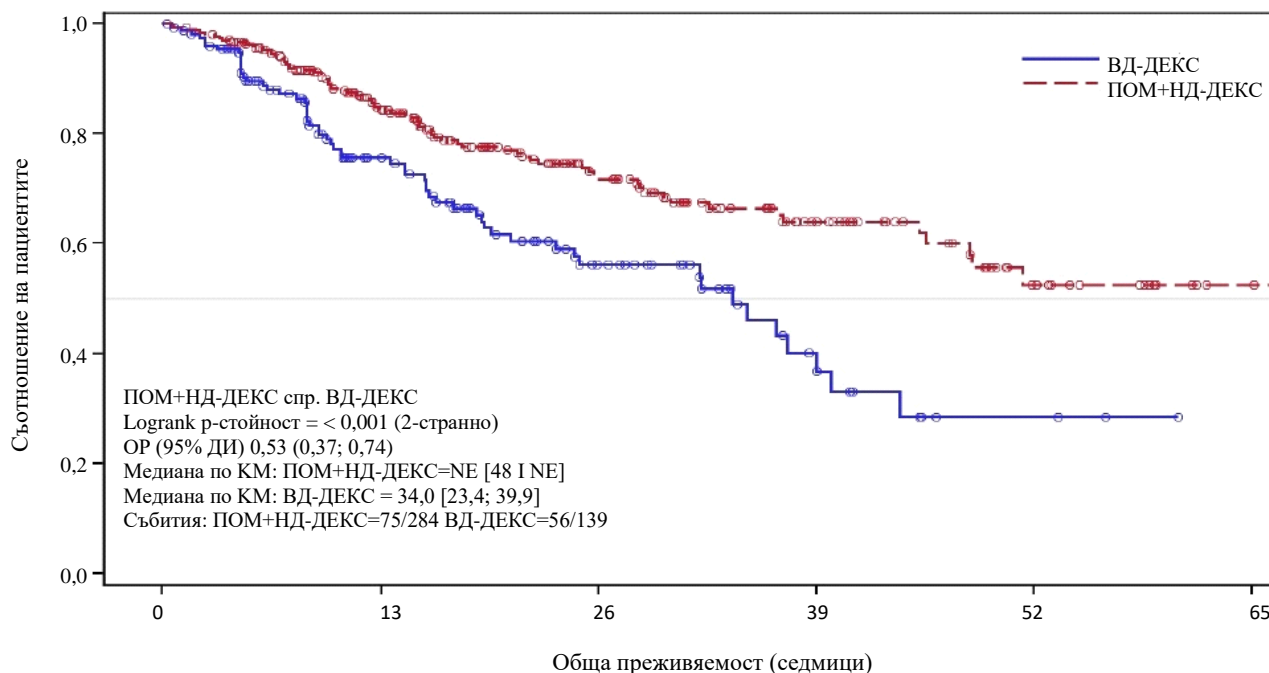
^b 95% доверителен интервал за медианата на времето на обща преживяемост.

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

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

Крайна дата за данните: 07 септември 2012 г.

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



Крайна дата за 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 на протокола; 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 степен на кумулиране от 27 до 31% на AUC.

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

Разпределение

Помалидомид има среден привиден обем на разпределение (Vd/F) между 62 и 138 l в стационарно състояние. Помалидомид се разпределя в семенната течност на здрави доброволци в концентрация приблизително 67% от плазменото ниво 4 часа след прием на дозата (приблизително T_{max}) след 4 дни еднократно дневно прилагане на доза от 2 mg. *In vitro* свързването на 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 [^{14}C]-помалидомид (2 mg). Няма >10% метаболити спрямо основното съединение или общото радиоактивно вещество в плазмата.

Преобладаващите метаболитни пътища на екскретираното радиоактивно вещество са хидроксилиране с последващо глюкурониране или хидролиза. *In vitro* е установено, че CYP1A2 и CYP3A4 са основните ензими, включени в CYP-медираното хидроксилиране на помалидомид, с допълнително второстепенно участие на CYP2C19 и CYP2D6. Помалидомид също е и субстрат на P-гликопротеин *in vitro*. Едновременното приложение на помалидомид със силния инхибитор на CYP3A4/5 и P-gp кетоконазол или със силния индуктор на CYP3A4/5 карбамазепин няма клинично значим ефект върху експозицията на помалидомид. Едновременното приложение на силния инхибитор на CYP1A2 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. В едно второ изпитване за оценка на приноса само на инхибитор на CYP1A2 за промените на 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 до 50%. Въпреки че е известно, че тютюнопушенето индуцира изоформа CYP1A2, приложението на помалидомид при пушачи няма никакъв 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 лекарствени 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 хидроксилиране с последващо глюкурониране) представляват съответно приблизително 23%, 17% и 12% от дозата в урината.

СУР-зависимите метаболити представляват приблизително 43% от общата екскретирана радиоактивност, докато СУР-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 (V_2/F). В периферните тъкани помалидомид се поема преференциално от тумори с привиден периферен клирънс на разпределение (Q/F) и привиден периферен обем на разпределение (V_3/F) съответно 3,7-пъти и 8-пъти по-висок, отколкото при здравите доброволци.

Педиатрична популация

След единична перорална доза помалидомид при деца и млади възрастни с 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-inf} следват подобни тенденции с обща експозиция в диапазона от около 700 до 800 h·ng/ml при 2-те пониски 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, V_c/F , K_a , 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 V_c/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), експонирани на помалидомид (вижте 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 \geq 60 ml/минута). Средната нормализирана AUC експозиция на помалидомид е 98,2% при 90% доверителен интервал [77,4% до 120,6%] при пациенти с умерено бъбречно увреждане (eGFR \geq 30 до \leq 45 ml/минута/1,73 m²) в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Средната нормализирана AUC експозиция 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 AUC експозиция на помалидомид се увеличава с 35,8% при 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 хематопоеичната/лимфоретикуларната система. В 9-месечното изпитване 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 хипоцелуларност на костния мозък) при висока експозиция на помалидомид (15-кратна

експозиция спрямо клиничната доза от 4 mg). Тези имуносупресивни ефекти водят до ранно евтаназиране на 4 маймуни поради влошено здравословно състояние (воднисти изпражнения, липса на апетит, намален прием на храна и загуба на тегло); хистопатологичната оценка на тези животни показва хронично възпаление на дебелото черво и вилозна атрофия на тънкото черво. Стафилококова инфекция се наблюдава при 4 маймуни; 3 от тези животни отговарят на лечение с антибиотици, 1 умира без лечение. Освен това находки, съвместими с миелогенна левкемия, довеждат до евтаназиране на 1 маймуна; клиничните наблюдения и клиничната патология и/или измененията в костния мозък, наблюдавани при това животно, са съвместими с имуносупресия. 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 микронуклеарно образуване в полихроматичните еритроцити в костния мозък при плъхове, на които са прилагани дози до 2000 mg/kg/ден. Не са провеждани проучвания за карциногенност.

Фертилитет и ранно ембрионално развитие

В едно изпитване 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 изпитване 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.

Ембрио-фетално развитие

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

При това изпитване 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 в ембрио-феталното 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

Манитол (E421)
Нишесте (прежелатинизирано)
Натриев стеарилфумарат

Състав на капсулата

Itnovid 1 mg твърди капсули

Желатин
Титанов диоксид (E171)
Индигодин (E132)
Жълт железен оксид (E172)
Бяло и черно мастило

Itnovid 2 mg твърди капсули

Желатин
Титанов диоксид (E171)
Индигодин (E132)
Жълт железен оксид (E172)
Еритрозин (E127)
Бяло мастило

Itnovid 3 mg твърди капсули

Желатин
Титанов диоксид (E171)
Индигодин (E132)
Жълт железен оксид (E172)
Бяло мастило

Itnovid 4 mg твърди капсули

Желатин
Титанов диоксид (E171)
Индигодин (E132)
Брилянтно синьо FCF (E133)
Бяло мастило

Печатно мастило

Itnovid 1 mg твърди капсули

Бяло мастило
Шеллак
Титанов диоксид (E171)
Симетикон
Пропиленгликол (E1520)

Амониев хидроксид (E527)

Черно мастило

Шеллак

Черен железен оксид (E172)

Пропиленгликол (E1520)

Амониев хидроксид (E527)

Imnovid 2 mg твърди капсули, Innovid 3 mg твърди капсули, Innovid 4 mg твърди капсули

Бяло мастило

Шеллак

Титанов диоксид (E171)

Симетикон

Пропиленгликол (E1520)

Амониев хидроксид (E527)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

Опаковки от по 14 или 21 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Капсулите не трябва да се отварят или смачкват. 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 капсулата. 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 капсулата (вж. точка 4.4).

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Imnovid 1 mg твърди капсули

EU/1/13/850/001

EU/1/13/850/005

Imnovid 2 mg твърди капсули

EU/1/13/850/002

EU/1/13/850/006

Imnovid 3 mg твърди капсули

EU/1/13/850/003

EU/1/13/850/007

Imnovid 4 mg твърди капсули

EU/1/13/850/004

EU/1/13/850/008

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

Дата на първо разрешаване: 05 август 2013 г.

Дата на последно подновяване: 11 юли 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

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 пускането на пазара всички лекари, които имат намерение да предписват помалидомид, и всички фармацевти, които може да отпускат помалидомид, ще получат Пряко съобщение до медицинските специалисти, както е описано по-долу.
 - 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 Прякото съобщение до медицинските специалисти и 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

Преки съобщения до медицинските специалисти (преди пускането на пазара)

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

- Основен текст, съгласуван с СНМР
- Национални специфични изисквания, съгласувани с компетентните власти на национално ниво, отнасящи се до:
 - Разпространението на лекарствения продукт
 - Гарантиране, че са взети всички подходящи мерки преди отпускане на помалидомид

Обучителен комплект за медицински специалисти

Обучителният комплект за медицински специалисти трябва да съдържа следните елементи:

- Кратка информация за помалидомид и одобреното му показание
- Максимална продължителност на предписването 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 капсулата Imnovid 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 осигури пациентите с подходяща обучителна брошура за пациенти и карта на пациента
- Съвети за безопасност, отнасящи се до всички пациенти
 - Описание и лечение при тромбоцитопения, включително честотата им според клинични проучвания
 - Описание и лечение при риск от сърдечна недостатъчност
 - Изхвърляне на ненужно лекарство
 - Местни наредби 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 семенна течност или 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 диагностицирането ѝ
 - 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 превенцията на бременност, подходящи за техния пол и детероден статус
- Формуляри 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 наредби 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

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
- 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 семенна течност или 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

Картата на пациента трябва да съдържа следните елементи:

- Потвърждение, че е извършена подходящата консултация
- Документиране на статуса на детеродния потенциал
- Дати на тестовете за бременност и резултати

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<ul style="list-style-type: none"> • Да извърши неинтервенционално постмаркетингово изпитване по регистър на пациентите, лекувани с помалидомид за рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом, за проследяване на честотата на нежеланите лекарствени реакции в „реална ситуация“ и за проследяване на въвеждането и спазването на ППБ на Celgene и употребата извън одобреното показание, и системата за контролирано разпространение в страната, съгласувано със съответния национален компетентен орган (напр. наблюдение на попълването на картата на пациента). 	<p>Окончателен доклад от клиничното изпитване: 31 август 2023 г.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Постмаркетингово изпитване за ефикасност (PAES) MM-007: За да се проучи по-нататък ефикасността на помалидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон за лечението на възрастни пациенти с мултиплен миелом, които са получили поне една предварителна лечебна схема, включително с леналидомид, ПРУ трябва да представи окончателния анализ за ОП от рандомизираното, открито, изпитване фаза 3 MM-007. 	<p>четвърто тримесечие на 2022 г.</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imnovid 1 mg твърди капсули

помалидомид

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

Всяка твърда капсула съдържа 1 mg помалидомид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 твърди капсули

21 твърди капсули

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

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

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

Вие трябва да изпълнявате Програмата за превенция на бременността за Imnovid.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Неизползваният лекарствен продукт трябва да се върне на фармацевта.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Imnovid 1 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imnovid 1 mg твърди капсули

помалидомид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imnovid 2 mg твърди капсули

помалидомид

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

Всяка твърда капсула съдържа 2 mg помалидомид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 твърди капсули

21 твърди капсули

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

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение

QR код, който да бъде включен

www.imnovid-eu-pil.com

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

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

Вие трябва да изпълнявате Програмата за превенция на бременността за Imnovid.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Неизползваният лекарствен продукт трябва да се върне на фармацевта.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Imnovid 2 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imnovid 2 mg твърди капсули

помалидомид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imnovid 3 mg твърди капсули

помалидомид

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

Всяка твърда капсула съдържа 3 mg помалидомид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 твърди капсули

21 твърди капсули

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

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение

QR код, който да бъде включен

www.imnovid-eu-pil.com

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

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

Вие трябва да изпълнявате Програмата за превенция на бременността за Imnovid.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Неизползваният лекарствен продукт трябва да се върне на фармацевта.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Imnovid 3 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imnovid 3 mg твърди капсули

помалидомид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imnovid 4 mg твърди капсули

помалидомид

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

Всяка твърда капсула съдържа 4 mg помалидомид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 твърди капсули

21 твърди капсули

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

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение

QR код, който да бъде включен

www.imnovid-eu-pil.com

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

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

Вие трябва да изпълнявате Програмата за превенция на бременността за Imnovid.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Неизползваният лекарствен продукт трябва да се върне на фармацевта.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Imnovid 4 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imnovid 4 mg твърди капсули

помалидомид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

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

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

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

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

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Imnovid и за какво се използва

Какво представлява Imnovid

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

За какво се използва Imnovid

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

Imnovid се използва или заедно с:

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

или

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

Какво представлява мултиплиеният миелом

Мултиплиеният 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.

Мултиплиеният 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 състояние се нарича „отговор“.

Как действа Imnovid

Imnovid действа по редица различни начини:

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

Ползата от използване на Imnovid заедно с бортезомиб и дексаметазон

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

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

Ползата от използване на Imnovid заедно с дексаметазон

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

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

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Imnovid

Не приемайте Imnovid:

- ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, или планирате да забременеете, тъй като се очаква **Imnovid да е вреден за плода**. (Мъжете и жените, които приемат това лекарство, трябва да прочетат точката „Бременност, контрацепция и кърмене – информация за жени и мъже“ по-долу)
- ако сте в състояние да забременеете, освен ако спазвате всички необходими мерки, за да се предпазите от забременяване (вижте „Бременност, контрацепция и кърмене – информация за жени и мъже“). Ако сте в състояние да забременеете, при всяко изписване 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 б). Обърнете се за съвет към Вашия лекар, ако мислите, че може да сте алергични.

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

Предупреждения и предпазни мерки

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

- някога сте имали кръвни съсиреци. По време на лечението с Imnovid Вие сте в повишен риск от получаване на кръвни съсиреци във вените и артериите. Вашият лекар може да Ви препоръча да приемате допълнителни лекарства (например варфарин) или да намали дозата Imnovid, за да се намали вероятността да получите кръвни съсиреци.
- някога сте имали алергична реакция, като например обрив, сърбеж, оток, замайване или затруднено дишане, докато сте приемали подобни лекарства, наречени талидомид или леналидомид.
- сте имали сърдечен инфаркт, имате сърдечна недостатъчност, имате затруднено дишане или ако пушите, имате високо кръвно налягане или високи нива на холестерола.
- имате голямо общо количество тумори в цялото тяло, включително и в костния мозък. Това би могло да доведе до състояние, при което туморите се разпадат и причиняват необичайни нива на химични вещества в кръвта, което може да доведе до бъбречна недостатъчност. Вие можете да усетите и неравномерно сърцебиене. Това състояние се нарича тумор-лизис синдром.
- имате или сте имали невропатия (увреждане на нервите, причиняващо изтръпване или болка в ръцете или стъпалата).
- имате или сте имали инфекция с хепатит В. Лечението с Imnovid 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 инфекция с хепатит В.
- имате или сте имали в миналото комбинация от някои от следните симптоми: обрив на лицето или обширен обрив, зачервена кожа, висока температура, грипоподобни симптоми, увеличени лимфни възли (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 Stevens-Johnson (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 объркване. 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 Imnovid, 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 Imnovid. Жените и мъжете, които приемат Imnovid, не трябва да забременяват или да създават деца, тъй като се очаква помалидомид да навреди на плода. Вие и Вашият партньор трябва да използвате ефективни контрацептивни методи, докато приемате това лекарство.

Жени

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

Ако е възможно да забременеете:

- Вие трябва да използвате ефективни контрацептивни методи в продължение на поне 4 седмици преди започване на лечението, през цялото време, докато приемате лечението,

и до поне 4 седмици след спиране на лечението. Говорете с Вашия лекар за най-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 мерките за предпазване:

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

Кърмене

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

Мъже

Imnovid преминава в човешката сперма.

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

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

Кръводаряване и изследвания на кръвта

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

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

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

Деца и юноши

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

Други лекарства и Imnovid

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

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

- някои противогъбични средства като кетоконазол

- някои антибиотици (например ципрофлоксацин, еноксацин)
- някои антидепресанти като флувоксамин.

Шофиране и работа с машини

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

Imnovid съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, следователно се счита, че на практика не съдържа натрий.

3. Как да приемате Imnovid

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

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

Кога да приемате Imnovid с други лекарства

Imnovid с бортезомиб и дексаметазон

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

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

Цикъл 1 до 8

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

Цикъл 9 и следващи

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

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

Imnovid само с дексаметазон

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

- **ИМН:** Imnovid; **ДЕКС:** Дексаметазон

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

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

Колко Imnovid да приемате с други лекарства

Imnovid с бортезомиб и дексаметазон

- Препоръчителната начална доза Imnovid е 4 mg на ден.
- Препоръчителната начална доза бортезомиб ще бъде определена от Вашия лекар въз основа на Вашето тегло и ръст (1,3 mg/m² телесна повърхност).
- Препоръчителната начална доза дексаметазон е 20 mg на ден. Ако обаче сте на възраст над 75 години, препоръчителната начална доза е 10 mg на ден.

Imnovid само с дексаметазон

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

Може да се наложи Вашият лекар да намали дозата Imnovid, бортезомиб или дексаметазон или да прекрати приема на едно или повече от тези лекарства на базата на резултатите от Вашите кръвни изследвания, общото Ви състояние, други лекарства, които може би приемате (напр.

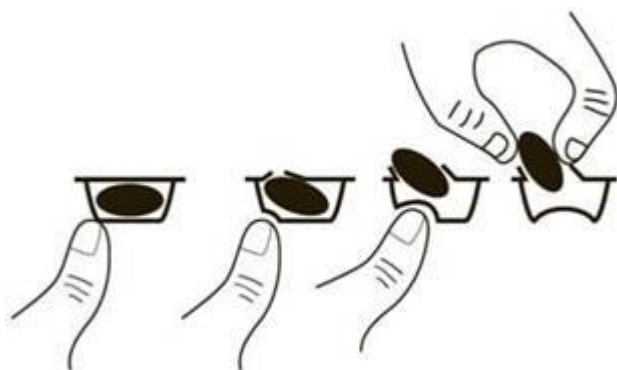
ципрофлоксацин, еноксацин и флувоксамин) и ако получите нежелани лекарствени реакции от лечението (особено обрив или оток).

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

Как да приемате Imnovid

- Не чупете, не отваряйте и не дъвчете капсулите. Ако прах от счупена капсула Imnovid 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 капсулата. След това ръкавиците трябва да се свалят внимателно, за да се предотврати контакт с кожата, да се поставят в полиетиленова торбичка с "цип" и да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. После ръцете трябва да се измият добре със сапун и вода. Жени, които са бременни или подозират, че може да са бременни, не трябва да работят с блистера или капсулата.
- Поглъщайте капсулите цели – за предпочитане с вода.
- Можете да приемате капсулите със или без храна.
- Приемайте Imnovid приблизително по едно и също време всеки ден.

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



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

Продължителност на лечението с Imnovid

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

Ако сте приели повече от необходимата доза Imnovid

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

Ако сте пропуснали да приемете Imnovid

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

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

4. Възможни нежелани реакции

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

Сериозни нежелани реакции

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

- Висока температура, втрисане, възпалено гърло, кашлица, афти в устата или някакви други 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 (евентауално 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 прасците (причинени от кръвни съсиреци).
- Задух (поради сериозна гръдна инфекция, възпаление на белия дроб, сърдечна недостатъчност или кръвен съсирек).
- Оток на лицето, устните, езика и гърлото, което може да затрудни дишането (поради сериозни видове алергични реакции, наречени ангиоедем и анафилактична реакция).
- Някои видове рак на кожата (сквамозноклетъчен карцином и базалноклетъчен карцином), които могат да причинят промени във външния вид на кожата или образувания по кожата. Ако установите някакви промени по кожата Ви, докато приемате Imnovid, при първа възможност информирайте Вашия лекар.
- Повторна поява на инфекция с хепатит В, което може да причини пожълтяване на кожата и очите, оцветяване на урината в тъмно кафяво, коремна болка вдясно, висока температура и гадене или повръщане. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако забележите някои от тези симптоми.
- Обширен обрив, висока телесна температура, увеличени лимфни възли и засягане на други органи (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, известна още като DRESS или синдром на лекарствена свръхчувствителност, токсична епидермална некролиза или синдром на Стивънс-Джонсън). Спрете употребата на помалидомид, ако развиете тези симптоми, и се свържете с Вашия лекар или незабавно потърсете спешна медицинска помощ. Вижте също точка 2.

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

Други нежелани реакции

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

- Задух (диспнея)
- Инфекции на белите дробове (пневмония и бронхит)
- Инфекции на носа, синусите и гърлото, причинени от бактерии или вируси
- 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

- Загуба на апетит
- Запек, диария или гадене
- Повръщане
- Липса на енергия
- Трудно заспиване и често будене
- Замайност, тремор
- Мускулни спазми, мускулна слабост
- Болка в костите, болка в гърба
- Безчувственост, изтръпване или усещане за парене по кожата, болки в ръцете или стъпалата (периферна сензорна невропатия)
- Отичане на тялото, включително отичане на ръцете или краката.

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

- Падане
- Вътречерепен кръвоизлив
- Понижена способност за движение или понижена чувствителност на дланите, ръцете, стъпалата и краката поради увреждане на нерв (периферна сензомоторна невропатия)
- Безчувственост, сърбеж и усещане на иглички по кожата (парестезия)
- Световъртеж, затрудняващ изправянето и нормалното движение
- Отичане поради задържане на течности
- Копривна треска (уртикария)
- Обриви
- Сърбеж по кожата
- Херпес зостер
- Ускорен и неравномерен сърдечен ритъм (предсърдно мъждене)
- Сърдечен удар (болка в гърдите, разпространяваща се към ръцете, врата, челюстта, усещане за изпотвяване 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 кървене и образуване на синини. Може да се почувствате уморени и отслабнали, 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
- Грипоподобни симптоми (грип)
- Разраняване или сухота в устата
- Промени във вкуса
- Коремна болка, 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
- Инфекция на пикочните пътища, която може да причини усещане за парене при уриниране или необходимост от по-често уриниране
- Болка в таза
- Загуба на тегло.

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

- Инсулт
- Възпаление на черния дроб (хепатит), което може да причини сърбеж по кожата, 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 (тумор-лизис синдром). Това може да доведе до бъбречни проблеми.
- Недостатъчно активна щитовидна жлеза, което може да причини симптоми като умора, летаргия, мускулна слабост, забавен пулс, увеличаване на теглото.

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

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

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Imnovid

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

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

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Imnovid

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

Imnovid 1 mg твърда капсула:

- Всяка капсула съдържа 1 mg помалидомид.
- Съставът на капсулата включва: желатин, титанов диоксид (E171), индиготин (E132) и жълт железен оксид (E172) и бяло и черно мастило.
- Печатното мастило съдържа: шеллак, титанов диоксид (E171), симетикон, пропиленгликол (E1520) и амониев хидроксид (E527) (бяло мастило) и шеллак, черен железен оксид (E172), пропиленгликол (E1520) и амониев хидроксид (E527) (черно мастило).

Imnovid 2 mg твърда капсула:

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

Imnovid 3 mg твърда капсула:

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

Imnovid 4 mg твърда капсула:

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

Как изглежда Imnovid и какво съдържа опаковката

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

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

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

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

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

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

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

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА
НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за помалидомид, научните заключения на CHMP са, както следва:

С оглед на наличните данни за отхвърляне на трансплантиран солиден орган от литературата и от спонтанни съобщения, включително в някои случаи тясна времева връзка, и с оглед на правдоподобния механизъм на действие докладчикът на PRAC счита, че може да бъде установена причинно-следствена връзка между помалидомид и отхвърлянето на трансплантиран солиден орган. Докладчикът на PRAC заключава, че продуктовата информация за продуктите, съдържащи помалидомид, трябва да бъде съответно изменена.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за помалидомид CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) помалидомид, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.