

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imnovid 1 mg kemény kapszula
Imnovid 2 mg kemény kapszula
Imnovid 3 mg kemény kapszula
Imnovid 4 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Imnovid 1 mg kemény kapszula

1 mg pomalidomidot tartalmaz kemény kapszulánként.

Imnovid 2 mg kemény kapszula

2 mg pomalidomidot tartalmaz kemény kapszulánként.

Imnovid 3 mg kemény kapszula

3 mg pomalidomidot tartalmaz kemény kapszulánként.

Imnovid 4 mg kemény kapszula

4 mg pomalidomidot tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

Imnovid 1 mg kemény kapszula

Sötétkék, átlátszatlan kapszulasapka és sárga, átlátszatlan kapszulatest fehér jelölőfestéssel rányomatott „POML” és fekete jelölőfestéssel rányomatott „1 mg” felirattal ellátva, 4-es méretű zselatin kemény kapszula.

Imnovid 2 mg kemény kapszula

Sötétkék, átlátszatlan kapszulasapka és narancssárga, átlátszatlan kapszulatest fehér jelölőfestéssel rányomatott „POML 2 mg” felirattal ellátva, 2-es méretű zselatin kemény kapszula.

Imnovid 3 mg kemény kapszula

Sötétkék, átlátszatlan kapszulasapka és zöld, átlátszatlan kapszulatest fehér jelölőfestéssel rányomatott „POML 3 mg” felirattal ellátva, 2-es méretű zselatin kemény kapszula.

Imnovid 4 mg kemény kapszula

Sötétkék, átlátszatlan kapszulasapka és kék, átlátszatlan kapszulatest fehér jelölőfestékekkel rányomtatott „POML 4 mg” felirattal ellátva, 2-es méretű zselatin kemény kapszula.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Imnovid bortezomibbal és dexametazonnal együtt történő alkalmazása olyan myeloma multiplexes felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban már legalább egy, lenalidomidot tartalmazó kezelésben részesültek.

Az Imnovid dexametazonnal együtt történő alkalmazása relapszáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban már legalább két, lenalidomidot és bortezomibot egyaránt tartalmazó kezelésben részesültek, és akiknél az utolsó terápia során a betegség progresszióját igazolták.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a myeloma multiplex kezelésében jártas kezelőorvos felügyelete mellett kell megkezdeni és figyelemmel kísérni.

Az adagolás a klinikai kép és a laboratóriumi eredmények alapján folytatható vagy módosítható (lásd 4.4 pont).

Adagolás

- *Pomalidomid bortezomibbal és dexametazonnal történő kombinációban*

Az Imnovid ajánlott kezdő adagja 4 mg naponta egyszer, ismétlődő 21 napos ciklusok 1-14. napján, szájon át bevéve.

A pomalidomidot bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban alkalmazzák, az 1. táblázatban bemutatott módon. A bortezomib ajánlott kezdő adagja 1,3 mg/m² naponta egyszer intravénásan vagy subcutan beadva, az 1. táblázatban megadott napokon. A dexametazon ajánlott kezdő adagja 20 mg naponta egyszer szájon át, az 1. táblázatban megadott napokon alkalmazva.

A bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban adott pomalidomid-kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig kell folytatni.

1. táblázat: A bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott Imnovid ajánlott adagolási rendje

| 1-8. ciklus | Nap (a 21 napos ciklus napjai) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 1. | 2. | 3. | 4. | 5. | 6. | 7. | 8. | 9. | 10. | 11. | 12. | 13. | 14. | 15. | 16. | 17. | 18. | 19. | 20. | 21. |
| Pomalidomid (4 mg) | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | | | | | | | |
| Bortezomib (1,3 mg/m ²) | • | | | • | | | | • | | | • | | | | | | | | | | |
| Dexametazon (20 mg) * | • | • | | • | • | | | • | • | | • | • | | | | | | | | | |

| A 9. ciklussal kezdődően | Nap (a 21 napos ciklus napjai) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 1. | 2. | 3. | 4. | 5. | 6. | 7. | 8. | 9. | 10. | 11. | 12. | 13. | 14. | 15. | 16. | 17. | 18. | 19. | 20. | 21. |
| Pomalidomid (4 mg) | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | | | | | | | |
| Bortezomib (1,3 mg/m ²) | • | | | | | | | • | | | | | | | | | | | | | |
| Dexametazon (20 mg) * | • | • | | | | | | • | • | | | | | | | | | | | | |

* A 75 évesnél idősebb betegekre vonatkozóan lásd a Speciális betegpopulációk” című részt.

Pomalidomid dózismódosítás vagy az adagolás megszakítása

Ahhoz, hogy a pomalidomid új ciklusát el lehessen kezdeni, $1 \times 10^9/l$ -t elérő vagy meghaladó neutrophilszám és $50 \times 10^9/l$ -t elérő vagy meghaladó thrombocytaszám szükséges.

Az adagolás pomalidomiddal összefüggésbe hozható mellékhatások miatti megszakítására, illetve a dózis csökkentésére vonatkozó utasításokat a 2. táblázat ismerteti, a dóziszintek meghatározását pedig a 3. táblázat mutatja be alább.

2. táblázat: A pomalidomid dózismódosítására vonatkozó instrukciók[∞]

| Toxicitás | Dózismódosítás |
|--|---|
| <u>Neutropenia*</u> ANC** $0,5 \times 10^9/l$ alatt vagy lázas neutropenia (legalább $38,5^\circ C$ -os láz és az ANC $1 \times 10^9/l$ alatt) | A ciklus fennmaradó részében meg kell szakítani a pomalidomid-kezelést. Hetente ellenőrizni kell a teljes vérképet***. |
| Az ANC legalább $1 \times 10^9/l$ -re rendeződik | Újra kell kezdeni a pomalidomid-kezelést az előzőnél egy dózisszinttel alacsonyabb adaggal. |
| Minden további alkalommal, amikor az érték $0,5 \times 10^9/l$ alá esik | Meg kell szakítani a pomalidomid-kezelést. |
| Az ANC legalább $1 \times 10^9/l$ -re rendeződik | Újra kell kezdeni a pomalidomid-kezelést az előzőnél egy dózisszinttel alacsonyabb adaggal. |
| <u>Thrombocytopenia</u> A thrombocytaszám $25 \times 10^9/l$ alatti | A ciklus fennmaradó részében meg kell szakítani a pomalidomid-kezelést. Hetente ellenőrizni kell a teljes vérképet***. |
| A thrombocytaszám $\geq 50 \times 10^9/l$ értékre rendeződik | Újra kell kezdeni a pomalidomid-kezelést az előzőnél egy dózisszinttel alacsonyabb adaggal. |
| Minden további alkalommal, amikor az érték $25 \times 10^9/l$ alá esik | Meg kell szakítani a pomalidomid-kezelést. |
| A thrombocytaszám legalább $50 \times 10^9/l$ értékre rendeződik | Újra kell kezdeni a pomalidomid-kezelést az előzőnél egy dózisszinttel alacsonyabb adaggal. |
| <u>Bőrkiütés</u> Bőrkiütés: 2-3-as súlyossági fokú bőrkiütés | Megfontolandó az adagolás megszakítása vagy a pomalidomid-kezelés leállítása. |
| Bőrkiütés: 4-es súlyossági fokú vagy hólyagképződéssel járó bőrkiütés (beleértve az angioedemát, az exfoliatív vagy bullosus bőrkiütést, illetve ha Stevens- Johnson-szindróma (SJS), toxicus epidermalis necrolysis (TEN) vagy eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) feltételezhető) | Végleg le kell állítani a kezelést (lásd 4.4 pont). |
| <u>Egyéb</u> A pomalidomid alkalmazásával összefüggő egyéb ≥ 3 -as súlyossági fokú mellékhatások | A ciklus fennmaradó részében meg kell szakítani a pomalidomid-kezelést. Az adagolást az előzőnél egy dózisszinttel alacsonyabb adaggal kell újraindítani (az adagolás újraindítása előtt a mellékhatásoknak el kell múlniuk, illetve 2. vagy alacsonyabb súlyossági fokúra kell javulniuk). |

[∞]A táblázatban szereplő dózismódosítás a bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott pomalidomiddal, valamint a dexametazonnal kombinációban alkalmazott pomalidomiddal vonatkozik.

* Neutropenia esetén a kezelőorvosnak mérlegelnie kell a növekedési faktorok alkalmazását. **ANC – abszolút neutrophilszám; *** – teljes vérkép.

3. táblázat: A pomalidomid-dózis csökkentése^o

| Dózisszint | Orális pomalidomid-dózis |
|----------------|--------------------------|
| Kezdő dózis | 4 mg |
| -1. dózisszint | 3 mg |
| -2. dózisszint | 2 mg |
| -3. dózisszint | 1 mg |

^oA táblázatban szereplő dóziscsökkentés a bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott pomalidomidra, valamint a dexametazonnal kombinációban alkalmazott pomalidomidra vonatkozik.

Amennyiben 1 mg-ra csökkentett dózis mellett is mellékhatások jelentkeznek, a gyógyszer alkalmazását abba kell hagyni.

Erős CYP1A2-inhibitorok

Erős CYP1A2-inhibitorok (pl. ciprofloxacin, enoxacin és fluvoxamin) és pomalidomid együttes alkalmazása esetén a pomalidomid dózisát 50% -kal csökkenteni kell (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Bortezomib dózismódosítás vagy az adagolás megszakítása

A bortezomibbal összefüggő mellékhatások esetén az adagolás megszakítására, illetve a dózis csökkentésére vonatkozó utasításokat illetően az orvosoknak el kell olvasniuk a bortezomib Alkalmazási előírását.

Dexametazon dózismódosítás vagy az adagolás megszakítása

A kis dózisú dexametazonnal összefüggő mellékhatások esetén az adagolás megszakítására, illetve a dózis csökkentésére vonatkozó utasításokat az alábbi, 4. és az 5. táblázat ismerteti. Ugyanakkor az adagolás megszakításáról, illetve újraindításáról az orvos dönt belátása szerint, az aktuálisan érvényes Alkalmazási előírásnak megfelelően.

4. táblázat: Dexametazon dózismódosítás vagy az adagolás megszakítása

| Toxicitás | Dózismódosítás |
|--|---|
| Dyspepsia = 1-2-es súlyossági fokú | Adag fenntartása és kezelés hisztamin (H ₂) gátlókkal vagy azokkal egyenértékű szerrel. Egy dózisszinttel csökkenteni, ha a tünetek nem változnak. |
| Dyspepsia ≥ 3-as súlyossági fokú | Adagolás megszakítása a tünetek rendeződéséig. Kezelés hisztamin (H ₂) gátlókkal vagy azokkal egyenértékű szerrel, és az adagolás újraindítása az előzőnél egy dózisszinttel alacsonyabb adaggal. |
| Oedema ≥ 3-as súlyossági fokú | Diuretikumok alkalmazása szükség szerint, adag csökkentése egy dózisszinttel. |
| Zavartság vagy hangulatváltozás ≥ 2-es súlyossági fokú | Adagolás megszakítása a tünetek rendeződéséig. Az adagolás újraindítása az előzőnél egy dózisszinttel alacsonyabb adaggal. |
| Izomgyengeség ≥ 2-es súlyossági fokú | Adagolás megszakítása 1. fokozatú izomgyengeségig. Az adagolás újraindítása az előzőnél egy dózisszinttel alacsonyabb adaggal. |
| Hyperglycaemia ≥ 3-as súlyossági fokú | Az adag csökkentése egy dózisszinttel. Kezelés szükség szerint inzulinnal vagy orális antidiabetikumokkal. |
| Akut pancreatitis | A dexametazon kihagyása a kezelési protokollból. |

| Toxicitás | Dózismódosítás |
|--|--|
| Egyéb ≥ 3 -as súlyossági fokú, dexametazonnal kapcsolatos mellékhatások | Dexametazon-kezelés leállítás, amíg a mellékhatás 2-es súlyossági fokig vagy az alá rendeződik. Az adagolás újratekintése az előzőnél egy dózisszinttel alacsonyabb adaggal. |

Ha a toxicitás rendeződése meghaladja a 14 napot, a dexametazon adagolását az előzőnél egy dózisszinttel alacsonyabb adaggal kell újratekinteni.

5. táblázat: A dexametazon-dózis csökkentése

| Dózisszint | 75 éves és fiatalabb betegek Dózis (1-8. ciklus: a 21 napos ciklus 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. napján 9. és további ciklusok: a 21 napos ciklus 1., 2., 8., 9. napján) | 75 évesnél idősebb betegek Dózis (1-8. ciklus: a 21 napos ciklus 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. napján 9. és további ciklusok: a 21 napos ciklus 1., 2., 8., 9. napján) |
|----------------|---|---|
| Kezdő dózis | 20 mg | 10 mg |
| -1. dózisszint | 12 mg | 6 mg |
| -2. dózisszint | 8 mg | 4 mg |

A dexametazon alkalmazását abba kell hagyni, ha a 75 éves vagy fiatalabb beteg nem tolerálja a 8 mg-os adagot, illetve, ha a 75 évesnél idősebb beteg nem tolerálja a 4 mg-os adagot.

A kezelési protokoll bármely komponensének végleges felfüggesztése esetén a fennmaradó gyógyszerek további alkalmazását az orvosnak kell eldöntenie.

- *Pomalidomid dexametazonnal kombinációban*

Az Imnovid ajánlott kezdő adagja 4 mg naponta egyszer szájon át bevéve, ismétlődő 28 napos ciklusok 1-21. napján.

A dexametazon ajánlott adagja 40 mg naponta egyszer szájon át bevéve, minden egyes 28 napos kezelési ciklus 1., 8., 15. és 22. napján.

A dexametazonnal kombinációban adott pomalidomid-kezelést a betegség progressziójáig vagy tűrhetetlen toxicitás jelentkezéséig kell folytatni.

Pomalidomid dózismódosítás vagy az adagolás megszakítása

A pomalidomiddal összefüggő mellékhatások esetén az adagolás megszakítására, illetve a dózis csökkentésére vonatkozó utasításokat a 2. és 3. táblázat ismerteti.

Dexametazon dózismódosítás vagy az adagolás megszakítása

A dexametazonnal összefüggő mellékhatások esetén szükséges dózismódosításra vonatkozó utasításokat a 4. táblázat ismerteti. A dexametazonnal összefüggő mellékhatások esetén szükséges dóziscsökkentésre vonatkozó utasításokat a 6. táblázat ismerteti. Ugyanakkor az adagolás megszakításáról/újraindításáról az orvos dönt belátása szerint, az aktuálisan érvényes Alkalmazási előírásnak megfelelően.

6 táblázat: A dexametazon-dózis csökkentése

| Dózisszint | 75 éves és fiatalabb betegek Minden egyes 28 napos kezelési ciklus 1., 8., 15. és 22. napján | 75 évesnél idősebb betegek Minden egyes 28 napos kezelési ciklus 1., 8. és 15. napján |
|----------------|---|--|
| Kezdő dózis | 40 mg | 20 mg |
| -1. dózisszint | 20 mg | 12 mg |

| Dózisszint | 75 éves és fiatalabb betegek Minden egyes 28 napos kezelési ciklus 1., 8., 15. és 22. napján | 75 évesnél idősebb betegek Minden egyes 28 napos kezelési ciklus 1., 8. és 15. napján |
|----------------|--|---|
| -2. dózisszint | 10 mg | 8 mg |

A dexametazon alkalmazását abba kell hagyni, ha a 75 éves vagy fiatalabb beteg nem tolerálja a 10 mg-os adagot, illetve, ha a 75 évesnél idősebb beteg nem tolerálja a 8 mg-os adagot.

Speciális betegcsoportok

Idősek

- *Pomalidomid bortezomibbal és dexametazonnal történő kombinációban*

Nem szükséges a pomalidomid adagjának módosítása.

Az Imnovid-dal kombinációban adott bortezomibra vonatkozó további információkat illetően lásd az adott gyógyszer aktuálisan érvényes Alkalmazási előírását.

Hetvenöt évesnél idősebb betegek számára a dexametazon kezdő adagja:

- az 1-8. ciklusban: naponta egyszer 10 mg minden egyes 21 napos kezelési ciklus 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. és 12. napján.
- a 9. és az azt követő ciklusokban: naponta egyszer 10 mg minden egyes 21 napos kezelési ciklus 1., 2., 8. és 9. napján.

- *Pomalidomid dexametazonnal kombinációban*

Nem szükséges a pomalidomid adagjának módosítása.

Hetvenöt évesnél idősebb betegek számára a dexametazon kezdő adagja:

- naponta egyszer 20 mg minden egyes 28 napos kezelési ciklus 1., 8., 15. és 22. napján.

Májkárosodás

A normál tartomány felső határának (upper limit of normal range, ULN) 1,5-szeresét meghaladó szérum összbilirubinszinttel rendelkező betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból. A májkárosodás csekély hatást gyakorol a pomalidomid farmakokinetikájára (lásd: 5.2 pont). A Child–Pugh-kritériumok szerint meghatározott májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a pomalidomid kezdő adagjának módosítása. Ugyanakkor a májkárosodásban szenvedő betegek esetében gondosan monitorozni kell a mellékhatásokat, és szükség szerint csökkenteni kell a pomalidomid adagját, vagy fel kell függeszteni annak adagolását.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a pomalidomid adagjának módosítása. Azokon a napokon, amelyeken hemodialízis történik, a betegeknél a hemodialízis után kell bevenniük pomalidomid adagjukat.

Gyermekek és serdülők

A pomalidomidnak 0 és 17 év közötti gyermekeknél myeloma multiplex javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Orális alkalmazásra.

Az Imnovid kemény kapszulát minden nap ugyanabban az időpontban kell bevenni szájon át. A kapszulákat nem szabad felnyitni, eltörni vagy szétrágni (lásd a 6.6 pontot). A kapszulákat egészben kell lenyelni, lehetőleg vízzel, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül. Ha a beteg egy napon elfelejti bevenni a pomalidomidot, akkor a szokásos előírt dózist kell bevennie a következő napon. A betegek nem módosíthatják a dózist az előző napokon kihagyott adag pótlása érdekében.

A kapszulának csak az egyik végét javasolt megnyomni a buboréksomagolásból való eltávolításhoz, csökkentve ezzel a kapszula deformálódásának vagy törésének kockázatát.

Az Imnoviddal kombinációban adott egyéb gyógyszerekre vonatkozó információkat lásd az adott gyógyszer aktuálisan érvényes Alkalmazási előírásában.

4.3 Ellenjavallatok

- Terhesség.
- Fogamzóképes nők, kivéve, ha a terhességmegelőzési program összes követelményének megfelelnek (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Férfibetegek, akik nem képesek követni vagy betartani a szükséges fogamzásgátló módszereket (lásd 4.4 pont).
- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Az Imnoviddal kombinációban adott egyéb gyógyszerekre vonatkozó információkat lásd az adott gyógyszer aktuálisan érvényes Alkalmazási előírásában.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Teratogenitás

A pomalidomid a várható teratogén hatás miatt nem alkalmazható terhesség alatt. A pomalidomid szerkezetileg hasonló a talidomidhoz. A talidomid ismert humán teratogén hatóanyag, amely súlyos, életet veszélyeztető születési rendellenességeket okoz. A pomalidomid a főbb szervek kialakulásának időszakában alkalmazva patkányoknál és nyulaknál egyaránt teratogénnek bizonyult (lásd 5.3 pont).

A terhességmegelőzési program feltételeit minden betegnek teljesítenie kell, kivéve, ha megbízható bizonyíték áll rendelkezésre, hogy a beteg nem fogamzóképes.

A fogamzóképtelen nőkkel szemben támasztott követelmények

Egy nőbeteg vagy egy férfibeteg nő partnere fogamzóképtelennek tekinthető, ha az alábbi követelmények közül legalább egynek megfelel:

- 50 éves vagy annál idősebb, és a természetes amenorrhoea legalább 1 éve tart (a daganatkezelést követő, illetve a szoptatás során fennálló amenorrhoea nem zárja ki a fogamzóképeséget).
- nőgyógyász szakorvos által igazolt korai petefészek-elégtelenség.
- előzetes kétoldali salpingo-oophorectomia vagy hysterectomia.
- XY genotípus, Turner-szindróma, uterusagenesia.

Tanácsadás

A fogamzóképes nők számára a pomalidomid ellenjavallt, hacsak nem teljesülnek rá a következő feltételek mindegyike:

- a beteg megérti a születendő magzatra gyakorolt várható teratogén kockázatot.
- a beteg megérti, hogy megszakítás nélküli, hatékony fogamzásgátlásra van szükség, legalább a kezelés kezdetét megelőző 4 héttől, a kezelés teljes időtartama alatt és a kezelés befejezését követően legalább további 4 héten át.
- fogamzóképes nőknek még akkor is követniük kell a hatékony fogamzásgátlásra vonatkozó tanácsokat, ha amenorrhoeájuk van.
- a betegnek a hatékony fogamzásgátlásra vonatkozó szabályokat be kell tudnia tartani.
- a beteg tájékoztatást kapott, és megértette a terhesség lehetséges következményeit és annak szükségességét, hogy terhesség veszélye esetén haladéktalanul kezelőorvoshoz kell fordulnia.
- a beteg megérti annak szükségességét, hogy a pomalidomid felírása után, negatív terhességi teszt esetén azonnal el kell kezdeni a kezelést.

- a beteg megérti annak szükségességét és elfogadja, hogy legalább 4 hetente terhességi tesztet kell végezni, kivéve igazolt tubasterilizáció esetén.
- a beteg megerősíti, hogy megértette a pomalidomid használatával kapcsolatos veszélyeket és a megelőzési teendők szükségességét.

A kezelést elrendelő kezelőorvosnak fogamzóképes nők esetén biztosítania kell, hogy:

- a beteg betartja a terhességmegelőző program követelményeit, beleértve annak igazolását, hogy azokat kielégítően megértette.
- a beteg elfogadja a fenti követelményeket.

Pomalidomidot szedő férfibetegeknél a farmakokinetikai adatok azt bizonyítják, hogy a pomalidomid jelen van a humán spermában a kezelés alatt. Óvintézkedésként – valamint azokat a különleges betegcsoportokat figyelembe véve, amelyeknél az elimináció potenciálisan elhúzódóbb, például májkárosodásban szenvedőknél – minden pomalidomidot szedő férfibetegnek meg kell felelnie a következő feltételeknek:

- megérti a várható teratogén kockázatot, ha terhes vagy fogamzóképes nővel lép szexuális kapcsolatba.
- megérti a gumióvszer használatának szükségességét, ha a kezelés teljes időtartama alatt, az adagolás felfüggesztése során, illetve a kezelés megszakítását és/vagy abbahagyását követő 7 napon belül terhes vagy olyan fogamzóképes nővel lép szexuális kapcsolatba, aki nem alkalmaz hatékony fogamzásgátló módszert. Ez a vasectomizált férfiakra is érvényes, nekik is gumióvszert kell használniuk, ha terhes vagy fogamzóképes nővel lépnek szexuális kapcsolatba, mivel az ondófolyadék a spermiumok hiánya ellenére még tartalmazhat pomalidomidot.
- megérti, hogy amennyiben nőpartnere teherbe esik, mialatt ő pomalidomid-kezelésben részesül vagy 7 nappal a pomalidomid-kezelés abbahagyása után, akkor erről azonnal tájékoztatnia kell a kezelőorvosát, és hogy ilyen esetben javasolt a nőpartner beutalása teratológiára szakosodott vagy teratológiában jártas orvoshoz kivizsgálásra és szaktanácsadásra.

Fogamzásgátlás

Fogamzóképes nőknek legalább egy hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmazniuk a kezelés megkezdése előtt legalább 4 héten át, a kezelés alatt, és a pomalidomid-kezelés befejezését követően legalább 4 hétig, valamint az adagolás felfüggesztése során is, kivéve, ha a beteg elkötelezi magát az abszolút és folyamatos önmegtartóztatás mellett, és ezt havonta megerősíti. Ha a beteg nem alkalmaz elfogadott, hatékony fogamzásgátlást, akkor egy megfelelően képzett egészségügyi szakemberhez kell utalni fogamzásgátlási tanácsadásra, hogy a beteg védekezni kezdhesen a teherbeesés ellen.

Megfelelő fogamzásgátlás érhető el például az alábbi módszerekkel:

- implantátum,
- levonorgesztrel-felszabadító méhen belüli rendszer,
- medroxiprogesztéron-acetát depo,
- tubasterilizáció,
- szexuális kapcsolat vasectomizált partnerrel; a vasectomiát 2 negatív sperma-vizsgálattal kell igazolni,
- csak progeszteront tartalmazó ovulációgátló tabletták (például dezogesztrel).

A pomalidomid- és dexametazon-kezelésben részesülő myeloma multiplexes beteg esetén a vénás thromboembolia megnövekedett kockázata miatt nem javasolt a kombinált orális fogamzásgátló tabletták alkalmazása (lásd még 4.5 pont). Ha a beteg már kombinált orális fogamzásgátlót szed, át kell térnie a fent felsorolt, hatékony módszerek egyikére. A vénás thromboembolia veszélye a kombinált orális fogamzásgátló felfüggesztését követő 4-6 hétig még fennáll. A dexametazonnal történő együttes alkalmazás csökkentheti a fogamzásgátló szteroidok hatásosságát (lásd 4.5 pont).

Az implantátumok és a levonorgesztrel-felszabadító méhen belüli rendszerek növelik az eszköz behelyezésénél a fertőzések és a szabálytalan hüvelyi vérzés kockázatát. Meg kell fontolni profilaktikus antibiotikumok alkalmazását, különösen neutropeniás betegek esetén.

A rézkibocsátó méhen belüli fogamzásgátló eszközök használata nem javasolt az eszköz behelyezésénél fennálló lehetséges fertőzésveszély és a menstruációs vérvesztés miatt, amely a súlyos neutropeniás és a súlyos thrombocytopeniás betegeket veszélyeztetheti.

Terhességi teszt

Fogamzóképes nőknél a helyi gyakorlatnak megfelelően, orvosi felügyelet mellett legalább 25 mNE/ml érzékenységgel terhességi tesztet kell végezni a lent leírtak szerint. Ez a követelmény vonatkozik azokra a fogamzóképes nőkre is, akik abszolút és folyamatos önmeztartóztatást gyakorolnak. Ideális esetben a terhességi tesztnek, a kezelés felírásának és a gyógyszer kiadásának ugyanazon a napon kell történnie. A pomalidomid kiadása fogamzóképes nők számára a kezelés felírásától számított 7 napon belül kell, hogy megtörténjen.

A kezelés megkezdése előtt

Orvosi felügyelet mellett terhességi tesztet kell végezni a pomalidomid felírásakor, vagy az ezt megelőző 3 napban, ha a beteg már hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazott legalább 4 héten át. A tesztnek meg kell erősítenie, hogy a beteg nem terhes, amikor elkezd a pomalidomid-kezelést.

A beteg folyamatos ellenőrzése a kezelés alatt és után

Legalább 4 hetente orvosi felügyelet mellett terhességi tesztet kell végezni, beleértve a kezelés utáni legalább 4 hetet is, kivéve igazolt tubasterilizáció esetén. Ezeket a terhességi tesztet a kezelés elrendelésének napján vagy az azt megelőző 3 napban kell elvégezni.

További óvintézkedések

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy ezeket a gyógyszereket soha nem adhatják oda más személyeknek, és a kezelés végén minden fel nem használt kapszulát vissza kell juttatniuk a gyógyszerháza.

A pomalidomid-kezelés alatt (az adagolás megszakítását is beleértve) és annak befejezését követő 7 napig a betegek nem adhatnak vért, ondót vagy spermát.

Oktatóanyag, a felírásra és kiadásra vonatkozó korlátozások

Hogy a magzati pomalidomid-expozíció elkerülésében segítse a betegeket, a forgalomba hozatali engedély jogosultja tájékoztató anyagot készít egészségügyi szakemberek számára. Ez az információs anyag megerősíti a figyelmeztetést a pomalidomid várható teratogén hatásáról, a kezelés megkezdése előtt fogamzásgátló módszereket ajánl, és útmutatóval szolgál a terhességi tesztek szükségességéről. A gyógyszert felíró orvosnak tájékoztatnia kell a beteget a várható teratogén kockázatról és a szigorú terhességmegelőző intézkedésekről a terhességmegelőző programban foglaltak szerint, valamint el kell látnia a beteget a megfelelő oktató brosúrával, betegkártyával és/vagy ezekkel egyenértékű anyagokkal az országos betegkártya rendszernek megfelelően. Országos forgalmazási rendszert állítottak fel az egyes országok illetékes hatóságával együttműködésben. Az ellenőrzött forgalmazási rendszer része a betegkártya vagy azzal egyenértékű eszköz használata a gyógyszerrendelés és/vagy kiadás ellenőrzésére, valamint az indikációra vonatkozó részletes adatok összegyűjtése az ország területén a készítmény nem engedélyezett javallatokban történő alkalmazásának ellenőrzése érdekében. Ideális esetben a terhességi teszt elvégzése, a gyógyszerrendelés és a kiadás ugyanazon a napon történik. A pomalidomidot fogamzóképes nőknek az orvosi felügyelet mellett elvégzett negatív terhességi teszt eredmény után, a gyógyszer felírását követő 7 napon belül kell kiadni. Fogamzóképes nőknek történő gyógyszerfelírás legfeljebb 4 hetes időtartamra történhet, minden egyéb beteg esetében 12 hét a maximális időtartam.

Hematológiai események

Relapszáló/refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegek esetében a neutropenia volt a leggyakrabban jelentett 3-as vagy 4-es súlyossági fokú hematológiai mellékhatás, amelyet az anaemia és a thrombocytopenia követett. A betegeket ellenőrizni kell a hematológiai mellékhatások, különösen

a neutropenia tekintetében. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a lázas epizódokat haladéktalanul jelentsék. A kezelőorvosnak meg kell figyelnie a betegeken vérzés különböző jeleit, pl. orrvérzés, különösen, ha a beteg egyidejűleg olyan gyógyszereket is szed, amelyek a vérzés kockázatát növelik (lásd 4.8 pont). A kezelés kezdetén, az első 8 hét során hetente, utána pedig havonta ellenőrizni kell a teljes vérképet. Szükség lehet az adag módosítására (lásd 4.2 pont). A betegeknél vércsökkentő tényezők és/vagy eszt/vagy növekedési faktorok támogató kezelésként történő alkalmazására lehet szükségük.

Thromboembóliás események

Pomalidomid -kezelésben részesülő betegeknél – akár bortezomibbal és dexametazonnal, akár dexametazonnal történő kombinációban alkalmazták a pomalidomidot – vénás thromboembóliás események (elsősorban a mélyvénás thrombosis és a pulmonalis embolia) és artériás thromboembóliás események (myocardialis infarctus és cerebrovascularis katasztrófa) léptek fel. Azokat a betegeket, akiknél a thromboembolia ismert kockázati tényezői állnak fenn – például korábbi thrombosis – gondosan ellenőrizni kell. Megfelelő intézkedésekkel meg kell próbálni minimalizálni az összes befolyásolható kockázati tényezőt (például dohányzás, hypertensio és hyperlipidaemia). A betegnek és a kezelőorvosnak figyelnie kell a thromboembolia jeleit. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy szapora légzés, mellkasi fájdalom, kéz- vagy lábduzzadás tünetei esetén kezelőorvoshoz kell fordulniuk. Antikoagulációs kezelés (például acetilszalicilsav, warfarin, heparin vagy klopido-rel) alkalmazása javasolt (ha nem áll fenn ellenjavallat), különösen azoknál a betegeknél, akiknél a thrombosis további kockázati tényezői is jelen vannak. Az adott betegnél a profilaktikus intézkedésekről a fennálló kockázati tényezők alapos értékelése után kell dönteni.

Klinikai vizsgálatok során a betegek profilaktikus acetilszalicilsav-kezelésben vagy egyéb antitrombotikus kezelésben részesültek. Az erythro-poetikus szerek alkalmazása is növelheti a thrombotikus események, beleértve a thromboembolia kockázatát. Ezért az erythro-poetikus szerek vagy egyéb olyan szerek, amelyek növelhetik a thromboembóliás események kockázatát, csak óvatosan alkalmazhatóak.

Perifériás neuropathia

Kizárták a pomalidomiddal végzett klinikai vizsgálatokból azokat a betegeket, akiknél legalább 2-es súlyosságú fokú perifériás neuropathia állt fenn. Megfelelő óvintézkedéseket kell tenni abban az esetben, ha ilyen beteg pomalidomiddal való kezelése felmerül.

Jelentős szív-működési zavar

Kizárták a pomalidomiddal végzett klinikai vizsgálatokból azokat a betegeket, akiknél jelentős szív-működési zavar (a NY Heart Association szerinti III. vagy IV. osztályú pangásos szívelégtelenség; a vizsgálat kezdetétől számított 12 hónapon belül történt myocardialis infarctus; instabil vagy nem megfelelően kezelt angina pectoris) állt fenn. Cardialis történéseket, beleértve a pangásos szívelégtelenséget, a pulmonalis oedemát és a pitvarfibrillációt (lásd 4.8 pont), elsősorban olyan betegeknél jelentettek, akiknél előzőleg már fennállt szívbetegség vagy cardialis kockázati tényező. Megfelelő óvintézkedéseket kell tenni abban az esetben, ha ilyen beteg pomalidomiddal való kezelése felmerül, beleértve a cardialis történések okozta panaszok és tünetek időszakos monitorozását.

Tumor lízis szindróma

Azokat a betegeket fenyegeti leginkább a tumor lízis szindróma, akiknél a kezelést megelőzően jelentős a tumorterhelés. Ezeket a betegeket folyamatosan monitorozni kell, és meg kell tenni a megfelelő óvintézkedéseket.

Második elsődleges rosszindulatú daganatok

Megfigyelték a második elsődleges rosszindulatú daganatok (SPM), például nem melanoma típusú bőrrák gyakoriságának emelkedését pomalidomiddal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A kezelőorvosnak gondosan fel kell mérnie a beteg állapotát a kezelés előtt és közben a standard

rákszűrési módszereket alkalmazva a második elsődleges daganatok diagnosztizálására és a javallat szerint meg kell kezdenie a kezelést.

Allergiás reakciók és súlyos bőrreakciók

Angiooedemát és súlyos bőrreakciókat – többek között SJS-t, TEN-t és DRESS-t – jelentettek a pomalidomid alkalmazása mellett (lásd 4.8 pont). A gyógyszert felíró orvosoknak tájékoztatniuk kell a betegeket az ezek által a bőrreakciók által okozott panaszokról és tünetekről, és el kell mondaniuk, hogy kialakulásuk esetén haladéktalanul forduljanak orvoshoz. A pomalidomid-kezelést exfoliatív vagy bullosus kiütések jelentkezése, illetve SJS, TEN vagy DRESS gyanúja esetén abba kell hagyni, és a fenti reakciók miatt történt felfüggesztés után nem is szabad újratekdeni. Kizárták a pomalidomiddal végzett klinikai vizsgálatokból azokat a betegeket, akiknél a talidomid vagy a lenalidomid alkalmazása során korábban súlyos allergiás reakció lépett fel. Ezeknél a betegeknél nagyobb lehet a túlérzékenységi reakciók kockázata, ezért nem kaphatnak pomalidomidot. 2-3-as súlyossági fokú bőrkiütés esetén megfontolandó a pomalidomid-kezelés megszakítása vagy leállítása. A pomalidomid alkalmazását angiooedema végleg le kell állítani.

Szédülés és zavartság

A pomalidomid kezelés során szédülésről és zavart tudatállapotról számoltak be. A betegeknek kerülniük kell az olyan helyzeteket, amikor a szédülés vagy zavartság nehézséget okozhat, és előzetes orvosi tanácsadás nélkül nem szedhetnek egyéb olyan gyógyszerkészítményt, amelyek szédülést vagy zavartságot okozhatnak.

Interstitialis tüdőbetegség (interstitial lung disease, ILD)

A pomalidomid alkalmazása mellett megfigyeltek ILD-t és ezzel összefüggő eseményeket, köztük pneumonitis eseteket is. Akutan fellépő légzőszervi tüneteket vagy a légzőszervi tünetek ismeretlen eredetű súlyosbodását mutató betegek esetében gondos vizsgálatot kell végezni az ILD kizárására. A tünetek kivizsgálásának idejére a pomalidomid alkalmazását meg kell szakítani, és amennyiben az ILD igazolódik, megfelelő kezelést kell elkezdeni. A pomalidomid alkalmazását csak az előny-kockázat alapos értékelést követően szabad újratekdeni.

Májbetegségek

Pomalidomiddal kezelt betegeknél jelentősen emelkedett alanin-aminotranszferáz- és bilirubinszintet figyeltek meg (lásd 4.8 pont). Hepatitis esetei is előfordultak, amelyek a pomalidomid alkalmazásának leállítását eredményezték. A pomalidomiddal végzett kezelés első 6 hónapjában rendszeresen, azt követően pedig ahogy az klinikailag indokolt, ajánlott a májműködés ellenőrzése.

Fertőzések

Ritka esetekben a hepatitis B reaktiválódásáról számoltak be dexametazonnal kombinációban alkalmazott pomalidomid-kezelésben részesülő olyan betegeknél, akik korábban hepatitis B vírussal (HBV) fertőződtek meg. Ezek közül néhány eset akut májelégtelenségig progrediált, ami a pomalidomid alkalmazásának abbahagyását eredményezte. A pomalidomid-kezelés megkezdése előtt meg kell határozni a beteg hepatitis B vírus státuszát. Azoknak a betegeknél az esetén, akiknél pozitív a HBV-fertőzés kimutatására irányuló vizsgálat, javasolt a hepatitis B kezelésére szakosodott orvossal konzultálni. Elővigyázatosság szükséges, amennyiben a dexametazonnal kombinációban adott pomalidomidot olyan betegeknél alkalmazzák, akik korábban HBV-vel fertőződtek, beleértve az anti-HBc pozitív, de HBsAg negatív betegeket is. Ezeknél a betegeknél a terápia során mindvégig szorosan ellenőrizni kell az aktív HBV-fertőzés okozta panaszokat és tüneteket.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, vagyis gyakorlatilag „nátriummentes”.

Az Imnoviddal kombinációban adott egyéb gyógyszerekre vonatkozó információkat lásd az adott gyógyszer aktuálisan érvényes Alkalmazási előírásában.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A pomalidomid hatása más gyógyszerekre

A pomalidomid várhatóan nem okoz klinikailag lényeges farmakokinetikai gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatást P450 izoenzimgátlás vagy -serkentés, illetve transzportergátlás útján. Az ilyen jellegű gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások lehetőségét – a pomalidomid kombinált orális fogamzásgátlók farmakokinetikájára gyakorolt potenciális hatását is beleértve – klinikailag nem vizsgálták (lásd 4.4 pont, Teratogenitás).

Egyéb gyógyszerek hatása a pomalidomidra

A pomalidomid részben a CYP1A2 és a CYP3A4/5 által metabolizálódik. A pomalidomid szubsztrátja a P-glikoproteinek is. A potens CYP3A4/5- és P-gp-inhibitor ketokonazol vagy a potens CYP3A4/5-induktor karbamazepin pomalidomiddal történő együttadásának nem volt klinikailag lényeges hatása a pomalidomid-expozícióra. A potens CYP1A2-inhibitor fluvoxamin pomalidomiddal történő együttadása ketokonazol jelenlétében 107%-kal fokozta az átlagos pomalidomid-expozíciót 90%-os konfidencia-intervallum mellett [91-124%] a pomalidomid és ketokonazol kombinációjához viszonyítva. Egy másik vizsgálatban, melynek során azt vizsgálták, hogy egy CYP1A2-inhibitor önmagában mennyiben járul hozzá a metabolikus változásokhoz, a fluvoxamin pomalidomiddal együtt történő alkalmazása 125%-kal fokozta az átlagos pomalidomid-expozíciót 90%-os konfidencia-intervallum mellett [98-157%]. Amennyiben a CYP1A2 potens inhibitorait (pl. ciprofloxacín, enoxacín és fluvoxamin) pomalidomiddal együtt alkalmazzák, a pomalidomid dózisát 50%-kal csökkenteni kell.

Dexametazon

4 mg-ig terjedő több pomalidomid-dózis és 20-40 mg dexametazon (több CYP-enzim, köztük a CYP3A gyenge-közepesen erős induktora) együttadása myeloma multiplexben szenvedő betegeknél nem volt hatással a pomalidomid farmakokinetikájára, a pomalidomid önmagában való alkalmazásához képest.

A dexametazon warfarinra gyakorolt hatása nem ismert. A kezelés alatt a warfarin-koncentráció szoros ellenőrzése javasolt.

Az Imnoviddal kombinációban adott egyéb gyógyszerekre vonatkozó információkat lásd az adott gyógyszer aktuálisan érvényes Alkalmazási előírásában.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk. Ha pomalidomiddal kezelt nő teherbe esik, a kezelést meg kell szakítani, és a betegeket vizsgálatra és tanácsadásra a teratológiában szakképesítéssel vagy tapasztalattal rendelkező szakemberhez kell utalni. Ha egy pomalidomidot szedő férfibeteg partnere teherbe esik, akkor javasolt a női partnert vizsgálatra és tanácsadásra a teratológiából szakképesítéssel rendelkező vagy abban tapasztalattal rendelkező szakemberhez utalni. A pomalidomid jelen van a humán ondóban. Óvintézkedésként minden pomalidomidot szedő férfi betegnek gumióvszert kell használnia a kezelés teljes időtartama alatt, az adagolás felfüggesztése során és a kezelés befejezése után 7 napig, ha partnere terhes vagy fogamzóképes, és nem alkalmaz fogamzásgátlást (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Terhesség

Embereknél a pomalidomid teratogén hatására kell számítani. A pomalidomid alkalmazása terhesség alatt, valamint fogamzóképes nők esetében ellenjavallt, kivéve, ha betartják a terhességmegelőzéshez szükséges összes előírást, lásd 4.3 és 4.4 pont.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a pomalidomid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Patkányok esetében az anyaállatnál történt alkalmazást követően kimutatták a pomalidomidot a laktáló állat tejében. A szoptatott csecsemőnél a pomalidomid okozta mellékhatásainak lehetősége miatt dönteni kell a szoptatás abbahagyásáról vagy a gyógyszeres kezelés megszakításáról, mérlegelve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve és a kezelés előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Állatok esetében a pomalidomid termékenységre gyakorolt káros hatását, valamint teratogén hatását igazolták. Vemhes nyulaknál történt alkalmazás után a pomalidomid átjutott a placentán, és kimutatható volt a magzat vérében, lásd 5.3 pont.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A pomalidomid kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Kimerültségről, öntudat mértékének csökkenéséről, zavartságról és szédülésről számoltak be a pomalidomid alkalmazása során. Ilyen esetekben a betegeket figyelmeztetni kell, hogy a pomalidomid-kezelés során ne vezessenek gépjárművet, ne kezeljenek gépeket és ne végezzenek balesetveszélyes tevékenységeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

- *Pomalidomid bortezomibbal és dexametazonnal történő kombinációban*

A leggyakrabban jelentett vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek a következők voltak: neutropenia (46,8%), thrombocytopenia (36,7%) és anaemia (28,4%). A leggyakrabban jelentett mellékhatás a perifériás sensoros neuropathia volt (47,8%). A leggyakrabban jelentett 3. és 4-es súlyossági fokú vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek a következők voltak: neutropenia (41,7%), thrombocytopenia (27,3%) és anaemia (14,0%). A leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatás a pneumonia volt (11,5%). A jelentett egyéb súlyos mellékhatások a következők voltak: pyrexia (4,0%), alsó légúti fertőzés (2,9%), pulmonalis embolia (2,9%), influenza (2,9%) és akut vesekárosodás (2,9%).

- *Pomalidomid dexametazonnal történő kombinációban*

A klinikai vizsgálatok során leggyakrabban jelentett mellékhatások a vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek, köztük az anaemia (45,7%), a neutropenia (45,3%) és a thrombocytopenia (27%); az általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók, köztük a kimerültség (28,3%), a láz (21%) és a perifériás oedema (13%); illetve a fertőző betegségek és parazitafertőzések, köztük a pneumonia (10,7%) voltak. Perifériás neuropathiával kapcsolatos mellékhatásokat a betegek 12,3%-ában jelentettek, vénás embóliás vagy thrombózis (VTE) mellékhatásokat pedig a betegek 3,3%-ában. A leggyakrabban jelentett 3-as és 4-es súlyossági fokú mellékhatások a vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek, köztük a neutropenia (41,7%), az anaemia (27%) és a thrombocytopenia (20,7%); a fertőző betegségek és parazitafertőzések, köztük a pneumonia (9%); valamint az általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók, köztük a kimerültség (4,7%), a pyrexia (3%) és a perifériás oedema (1,3%) voltak. A leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatás a pneumonia volt (9,3%). Egyéb súlyos mellékhatásként jelentették a lázas neutropeniát (4,0%), a neutropeniát (2,0%), thrombocytopeniát (1,7%) és VTE mellékhatásokat (1,7%).

A mellékhatások inkább a pomalidomiddal végzett első két kezelési ciklus során fordultak elő gyakrabban.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

- *Pomalidomid bortezumibbal és dexametazonnal történő kombinációban*

A CC-4047-MM-007 számú randomizált vizsgálatban 278 beteg kapott pomalidomidot, bortezumibot és dexametazont (Pom+Btz+Dex kar). Az adagolásra vonatkozó információkat lásd a 4.2 pontban.

A bortezumibbal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott lenalidomiddal kezelt betegeknel megfigyelt mellékhatások a 7. táblázat mutatja be szervrendszerenként, minden mellékhatásra vonatkozóan megadva a gyakoriságot, valamint a 3-as vagy 4-es súlyossági fokú mellékhatások gyakoriságát.

A Pom+Btz+Dex-karra vonatkozó gyakoriságok (bármilyen súlyossági fok) a jelenlegi irányelv szerint vannak megadva, úgymint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1,000 - < 1/100$).

7. táblázat: Az MM-007 számú klinikai vizsgálatban a bortezumibbal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott pomalidomiddal kezelt betegeknel jelentett összes mellékhatás

| Szervrendszeri kategória / preferált terminológia | Összes gyógyszer mellékhatás/gyakoriság | 3–4-es súlyossági fokú gyógyszer mellékhatások /gyakoriságuk |
|---|--|--|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | <p><u>Nagyon gyakori</u> Pneumonia Bronchitis Felső légúti fertőzés Vírusos felső légúti fertőzés</p> <p><u>Gyakori</u> Sepsis Septicus sokk <i>Clostridium difficile</i> colitis Légúti fertőzés Alsó légúti fertőzés Tüdőfertőzés Influenza Bronchiolitis Húgyúti fertőzés</p> | <p><u>Nagyon gyakori</u> Pneumonia</p> <p><u>Gyakori</u> Sepsis Septicus sokk <i>Clostridium difficile</i> colitis Bronchitis Felső légúti fertőzés Légúti fertőzés Alsó légúti fertőzés Tüdőfertőzés Influenza Bronchiolitis Húgyúti fertőzés</p> |
| Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) | <p><u>Nem gyakori</u> Basalsejtes carcinoma</p> | |

| Szervrendszeri kategória / preferált terminológia | Összes gyógyszer mellékhatás/gyakoriság | 3–4-es súlyossági fokú gyógyszer mellékhatások /gyakoriságuk |
|---|---|---|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | <u>Nagyon gyakori</u> Neutropenia Thrombocytopenia Leukopenia Anaemia <u>Gyakori</u> Lázás neutropenia Lymphopenia | <u>Nagyon gyakori</u> Neutropenia Thrombocytopenia Anaemia <u>Gyakori</u> Lázás neutropenia Leukopenia Lymphopenia |
| Anyagcsere- és táplálkozásos betegségek és tünetek | <u>Nagyon gyakori</u> Hypokalaemia Hyperglykaemia <u>Gyakori</u> Hypomagnesaemia Hypocalcaemia Hypophosphataemia Hyperkalaemia Hypercalcaemia | <u>Gyakori</u> Hypokalaemia Hyperglykaemia Hypomagnesaemia Hypocalcaemia Hypophosphataemia Hyperkalaemia Hypercalcaemia |
| Pszichiátriai kórképek | <u>Nagyon gyakori</u> Insomnia <u>Gyakori</u> Depresszió | <u>Gyakori</u> Depresszió Insomnia |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | <u>Nagyon gyakori</u> Perifériás szenzoros neuropathia Szédülés Tremor <u>Gyakori</u> Syncope Perifériás szenzoros neuropathia Paraesthesia Dysgeusia | <u>Gyakori</u> Syncope Perifériás szenzoros neuropathia Perifériás motoros neuropathia <u>Nem gyakori</u> Szédülés Tremor |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek | <u>Gyakori</u> Cataracta | <u>Gyakori</u> Cataracta |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek | <u>Gyakori</u> Pitvarfibrilláció | <u>Gyakori</u> Pitvarfibrilláció |
| Érbetegségek és tünetek | <u>Gyakori</u> Mélyvénás thrombosis Hypotonia Hypertonia | <u>Gyakori</u> Hypotonia Hypertonia <u>Nem gyakori</u> Mélyvénás thrombosis |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | <u>Nagyon gyakori</u> Dyspnoe Köhögés <u>Gyakori</u> Tüdőembólia | <u>Gyakori</u> Tüdőembólia Dyspnoe |

| Szervrendszeri kategória / preferált terminológia | Összes gyógyszer mellékhatás/gyakoriság | 3–4-es súlyossági fokú gyógyszer mellékhatások /gyakoriságuk |
|---|---|---|
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | <u>Nagyon gyakori</u> Hasmenés Hányás Hányinger Obstipatio <u>Gyakori</u> Hasi fájdalom Felhasi fájdalom Stomatitis Szájszárazság Haspuffadás | <u>Gyakori</u> Hasmenés Hányás Hasi fájdalom Obstipatio <u>Nem gyakori</u> Felhasi fájdalom Stomatitis Hányinger Haspuffadás |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | <u>Gyakori</u> Bőrkiütések | <u>Gyakori</u> Bőrkiütések |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | <u>Nagyon gyakori</u> Izomgyengeség Hátfájás <u>Gyakori</u> Csontfájdalom Izomgörcsök | <u>Gyakori</u> Izomgyengeség Hátfájás <u>Nem gyakori</u> Csontfájdalom |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek | <u>Gyakori</u> Akut veseelégtelenség Krónikus veseelégtelenség Vizeletretentio | <u>Gyakori</u> Akut veseelégtelenség Krónikus veseelégtelenség Vizeletretentio |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | <u>Nagyon gyakori</u> Fáradékonyság Pyrexia Perifériás oedema <u>Gyakori</u> Nem cardialis eredetű mellkasi fájdalom Oedema | <u>Gyakori</u> Fáradékonyság, Pyrexia Nem cardialis eredetű mellkasi fájdalom Perifériás oedema Oedema |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei | <u>Gyakori</u> Emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint Testtömeg-csökkenés | <u>Gyakori</u> Testtömeg-csökkenés <u>Nem gyakori</u> Emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint |
| Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények | <u>Gyakori</u> Elesés | <u>Nem gyakori</u> Elesés |

A mellékhatások táblázatos felsorolása

- *Pomalidomid dexametazonnal kombinációban*

A CC-4047-MM-003 randomizált vizsgálatban 302, relapszáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő beteg kapott naponta egyszer 4 mg pomalidomidot minden egyes 28 napos ciklus 1.-21. napján heti egyszer kis dózisú dexametazonnal együtt.

A pomalidomid és dexametazon kombinációval kezelt betegeknél megfigyelt mellékhatásokat az alábbi 8. táblázat mutatja be szervrendszerenként, minden mellékhatásra vonatkozóan megadva a gyakoriságot, valamint a 3-as vagy 4-es súlyossági fokú mellékhatások gyakoriságát.

A mellékhatások gyakorisági értékei a CC-4047-MM-003 (n = 302) vizsgálat pomalidomid-dexametazon kombinációt alkalmazó karán jelentett gyakoriságokat jelentik. A mellékhatások az egyes szervrendszereken, illetve gyakorisági kategóriákon belül csökkenő súlyosság szerint vannak megadva. A gyakoriság a jelenleg érvényben lévő irányelveknek megfelelően került meghatározásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$).

8. táblázat: Az MM-003 klinikai vizsgálatban a dexametazon-pomalidomid kombinációval kezelt betegek esetében jelentett mellékhatások

| Szervrendszeri kategória / preferált terminológia | Összes gyógyszer mellékhatás/gyakoriság | 3–4-es súlyossági fokú gyógyszer mellékhatások /gyakoriságuk |
|---|--|--|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | <u>Nagyon gyakori</u> Pneumonia (bakteriális, vírusos és gombafertőzések, köztük opportunist fertőzések) <u>Gyakori</u> Neutropeniás sepsis Bronchopneumonia Bronchitis Légúti fertőzés Felső légúti fertőzés Nasopharyngitis Herpes zoster | <u>Gyakori</u> Neutropeniás sepsis Pneumonia (bakteriális, vírusos és gombafertőzések, köztük opportunist fertőzések) Bronchopneumonia Légúti fertőzés Felső légúti fertőzés <u>Nem gyakori</u> Bronchitis Herpes zoster |
| Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) | <u>Nem gyakori</u> A bőr basasejtes carcinomája A bőr laphámsejtes carcinomája | <u>Nem gyakori</u> A bőr basasejtes carcinomája A bőr laphámsejtes carcinomája |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | <u>Nagyon gyakori</u> Neutropenia Thrombocytopenia Leukopenia Anaemia <u>Gyakori</u> Lázás neutropenia | <u>Nagyon gyakori</u> Neutropenia Thrombocytopenia Anaemia <u>Gyakori</u> Lázás neutropenia Leukopenia |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek | <u>Nagyon gyakori</u> Étvágycsökkenés <u>Gyakori</u> Hyperkalaemia Hyponatraemia | <u>Gyakori</u> Hyperkalaemia Hyponatraemia <u>Nem gyakori</u> Étvágycsökkenés |
| Pszichiátriai kórképek | <u>Gyakori</u> Zavart tudat | <u>Gyakori</u> Zavart tudat |

| Szervrendszeri kategória / preferált terminológia | Összes gyógyszer mellékhatás/gyakoriság | 3–4-es súlyossági fokú gyógyszer mellékhatások /gyakoriságuk |
|---|---|--|
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | Gyakori Beszűkült tudatállapot Perifériás szenzoros neuropathia Szédülés Tremor | Gyakori Beszűkült tudatállapot Nem gyakori Perifériás szenzoros neuropathia Szédülés Tremor |
| A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei | Gyakori Vertigo | Gyakori Vertigo |
| Érbetegségek és tünetek | Gyakori Mélyvénás thrombosis | Nem gyakori Mélyvénás thrombosis |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | Nagyon gyakori Dyspnoe Köhögés Gyakori Tüdőembólia | Gyakori Dyspnoe Nem gyakori Tüdőembólia Köhögés |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | Nagyon gyakori Hasmenés Hányinger Obstipatio Gyakori Hányás Gastrointestinalis vérzés | Gyakori Hasmenés Hányás Obstipatio Nem gyakori Hányinger Gastrointestinalis vérzés |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek | Nem gyakori Hyperbilirubinaemia | Nem gyakori Hyperbilirubinaemia |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | Gyakori Kiütések Pruritus | Gyakori Kiütések |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Nagyon gyakori Csontfájdalom Izomgörcs | Gyakori Csontfájdalom Nem gyakori Izomgörcs |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek | Gyakori Veseelégtelenség Vizeletretentio | Gyakori Veseelégtelenség Nem gyakori Vizeletretentio |
| A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek | Gyakori Medencetáji fájdalom | Gyakori Medencetáji fájdalom |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | Nagyon gyakori Fáradékonyság Pyrexia Perifériás oedema | Gyakori Fáradékonyság Pyrexia Perifériás oedema |

| Szervrendszeri kategória / preferált terminológia | Összes gyógyszer mellékhatás/gyakoriság | 3–4-es súlyossági fokú gyógyszer mellékhatások /gyakoriságuk |
|---|--|--|
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei | Gyakori Csökkent neutrophilszám Csökkent fehérvérsejtszám Csökkent thrombocytaszám Emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint | Gyakori Csökkent neutrophilszám Csökkent fehérvérsejtszám Csökkent thrombocytaszám Emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint |

A forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi 9. táblázat mutatja be a pivotális klinikai vizsgálatokban azonosított, fent felsorolt mellékhatásokon kívül a forgalomba hozatalt követő surveillance során gyűjtött, mellékhatásokra vonatkozó adatokat.

9. táblázat: A forgalomba hozatalt követő alkalmazás kapcsán pomalidomiddal kezelt betegeknél jelentett mellékhatások

| Szervrendszeri kategória / preferált terminológia | Összes gyógyszer mellékhatás/gyakoriság | 3–4-es súlyossági fokú gyógyszer mellékhatások /gyakoriságuk |
|---|---|---|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | Nem ismert Hepatitis B reaktiválódás | Nem ismert Hepatitis B reaktiválódás |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | Gyakori Pancytopenia | Gyakori Pancytopenia |
| Anyagcsere- és táplálkozásos betegségek és tünetek | Gyakori Hyperuric aemia Nem gyakori Tumorlízis-szindróma | Gyakori Hyperuric aemia Nem gyakori Tumorlízis-szindróma |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | Gyakori Intracranialis vérzés Nem gyakori Cerebrovascularis történés | Nem gyakori Cerebrovascularis történés Intracranialis vérzés |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek | Gyakori Szívelégtelenség Pitvarfibrilláció Myocardialis infarctus | Gyakori Szívelégtelenség Pitvarfibrilláció Nem gyakori Myocardialis infarctus |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek | Gyakori Angiooedema Urticaria | Nem gyakori Angiooedema Urticaria |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | Gyakori Epistaxis Interstitialis tüdőbetegség | Gyakori Epistaxis Interstitialis tüdőbetegség |

| Szervrendszeri kategória / preferált terminológia | Összes gyógyszer mellékhatás/gyakoriság | 3-4-es súlyossági fokú gyógyszer mellékhatások /gyakoriságuk |
|--|--|--|
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek | Nem gyakori Hepatitis | |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | Nem ismert Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS-szindróma) Toxicus epidermalis necrolysis Stevens-Johnson-szindróma | Nem ismert Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS-szindróma) Toxicus epidermalis necrolysis Stevens-Johnson-szindróma |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei | Gyakori Emelkedett húgysavszint a vérben | Nem gyakori Emelkedett húgysavszint a vérben |

Válogatott mellékhatások ismertetése

Teratogenitás

A pomalidomid szerkezetileg hasonló a talidomidhoz. A talidomid ismert humán teratogén hatóanyag, amely súlyos, életet veszélyeztető születési rendellenességeket okoz. A pomalidomid a főbb szervek kialakulásának időszakában alkalmazva patkányoknál és nyulaknál egyaránt teratogénnek bizonyult (lásd 4.6 és 5.3 pont). Ha a pomalidomidot terhesség alatt alkalmazzák, embernél a pomalidomid teratogén hatása várható (lásd 4.4 pont).

Neutropenia és thrombocytopenia

A klinikai vizsgálatokban pomalidomidot tartalmazó kombinációs terápiában részesülő betegek legfeljebb 46,8%-ánál fordult elő neutropenia (41,7%-uknál 3-as vagy 4-es súlyossági fokú). A neutropenia egyetlen betegnél sem vezetett a kezelés abbahagyásához, és ritkán volt súlyos.

Lázás neutropeniát (febrile neutropenia, FN) a betegek 3,2-6,7%-ánál jelentettek, és a betegek 1,8-4,0%-ánál volt súlyos (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A klinikai vizsgálatokban pomalidomidot tartalmazó kombinációs terápiában részesülő betegek 27,0-36,7%-ánál alakult ki thrombocytopenia. A thrombocytopenia a betegek 20,7-27,3%-ánál volt 3-as vagy 4-es súlyossági fokú, a betegek 0,7%-ánál vezetett a pomalidomid alkalmazásának abbahagyásához, és a betegek 0,4-1,7%-ánál volt súlyos (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A neutropenia és a thrombocytopenia inkább a pomalidomiddal végzett kezelés első 2 ciklusában fordult elő gyakrabban.

Fertőzés

A fertőzés volt a leggyakoribb hematológiai toxicitás.

A klinikai vizsgálatokban pomalidomidot tartalmazó kombinációs terápiában részesülő betegek 55,0-80,2%-ánál fordult elő fertőzés (24,0-30,9%-uknál 3-as vagy 4-es súlyossági fokú). A felső légúti fertőzések és a pneumonia voltak a leggyakrabban előforduló fertőzések. Halálos kimenetelű (5-ös súlyossági fokú) fertőzés a betegek 2,7-4,0%-ánál fordult elő. A fertőzések a betegek 2,0-2,9%-ánál a pomalidomid adagolásának abbahagyásához vezettek.

Thromboemboliás események

A klinikai vizsgálatok során az acetilsalicilsavval (és a magas kockázatnak kitett betegeknél egyéb antikoagulánsokkal) végzett profilaxis minden betegnél kötelező volt. Az antikoaguláns kezelés javasolt (ha nem áll fenn ellenjavallat) (lásd 4.4 pont).

A klinikai vizsgálatokban pomalidomidot tartalmazó kombinációs terápiában részesülő betegek 3,3-11,5%-ánál fordult elő vénás thromboemboliás esemény (VTE) (1,3-5,4%-uknál 3-as vagy 4-es súlyossági fokú). A VTE-t a betegek 1,7-4,3%-ánál jelentették súlyosnak, halálos kimenetelű reakciókról nem számoltak be, és a VTE a betegek legfeljebb 1,8%-ánál járt a pomalidomid adagolásának abbahagyásával.

Perifériás neuropathia

- *Pomalidomid bortezumibbal és dexametazonnal kombinációban*

Azokat a betegeket, akiknél a randomizáció előtti 14 napon belül 2-es vagy súlyosabb fokú perifériás neuropathia állt fenn, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Perifériás neuropathia a betegek 55,4%-ánál (10,8%-uknál 3-as súlyossági fokú, 0,7%-uknál 4-es súlyossági fokú) jelentkezett. Az expozícióra korrigált gyakoriságok hasonlóak voltak az egyes kezelési karokon. A perifériás neuropathiát tapasztaló betegeknek körülbelül 30%-ánál szerepelt neuropathia a kórelőzményben a kiinduláskor. A perifériás neuropathia a bortezumib esetében a betegek körülbelül 12,9%-ánál, a pomalidomid esetében 1,8%-ánál, a dexametazon esetében pedig 2,2-8,9%-ánál vezetett a kezelés leállításához. Lásd még a bortezumib alkalmazási előírását.

- *Pomalidomid dexametazonnal kombinációban*

Azokat a betegeket, akiknél 2-es vagy súlyosabb fokú perifériás neuropathia állt fenn, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Perifériás neuropathia a betegek 12,3%-ánál fordult elő (1,0%-uknál 3-as vagy 4-es súlyossági fokú). A perifériás neuropathiás esetek egyikét sem jelentették súlyosként, és a perifériás neuropathia a betegek 0,3%-ánál vezetett az adagolás abbahagyásához (lásd 4.4 pont).

Vérzés

A pomalidomid alkalmazása kapcsán beszámoltak vérzésekről, különösen kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél, például a vérzéshajlamot fokozó gyógyszerek egyidejű szedése esetén. A vérzéses események közé tartozott az orrvérzés, az intracranialis vérzés és a gastrointestinalis vérzés.

Allergiás reakciók és súlyos bőrreakciók

Beszámoltak angiooedema és súlyos bőrreakciók, többek között SJS, TEN és DRESS előfordulásáról a pomalidomid alkalmazásakor. Olyan betegek, akiknek a kórtörténetében lenalidomid- vagy talidomid-kezeléssel összefüggő, súlyos bőrkiütés szerepel, nem kaphatnak pomalidomidot (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A pomalidomid akár 50 mg-ig terjedő egyszeri dózisainak egészséges önkénteseknél, valamint naponta egyszer 10 mg-os ismételt dózisainak myeloma multiplexes betegeknél végzett vizsgálata során nem számoltak be túladagolás okozta súlyos mellékhatásokról. Klinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a pomalidomidot eltávolította a hemodialízis.

Túladagolás esetén a beteget támogató kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszív szerek, Egyéb immunszuppresszív szerek, ATC kód: L04AX06

Hatásmechanizmus

A pomalidomid közvetlen antimyelomás daganatölő hatással és immunmoduláns hatással rendelkezik, valamint gátolja a myeloma multiplexes tumorsejtek növekedésének stromasejtes támogatását. A pomalidomid kifejezetten gátolja a proliferációt, és a haematopoieticus tumorsejtek apoptózisát idézi elő. A pomalidomid továbbá gátolja a lenalidomid-rezisztens myeloma multiplex sejt vonalakat, és a tumorsejtek apoptózisának előidézésében a dexametazonnal szinergista hatást fejt ki a lenalidomid-érzékeny és a lenalidomid-rezisztens sejt vonalak esetében egyaránt. A pomalidomid fokozza a T-sejtek és a természetes ölősejtek (natural killer, NK) által mediált immunitást, valamint gátolja a proinflammatorikus citokinek (például TNF- α és IL-6) monocyták általi termelését. A pomalidomid az endothelsejtek migrációjának és adhéziójának gátlásával az angiogenezist is gátolja.

A pomalidomid közvetlenül a cereblon (CRBN) nevű fehérjéhez kötődik, amely egy dezoxi-ribonukleinsav (DNS) károsodás-kötő protein 1-et (DDB1), cullin 4-et (CUL4) és cullin-1 regulátort (Roc1) tartalmazó E3 ligáz-enzimkomplex részét képezi, és képes gátolni a CRBN auto-ubiquitinálódását a komplexen belül. Az E3 ubiquitin-ligázok felelősek különféle szubsztrát fehérjék poli-ubiquitinálódásáért, és részben magyarázhatják a pomalidomid-kezelés kapcsán megfigyelt pleiotrop cellularis hatásokat.

In vitro, pomalidomid jelenlétében az Aiolos és Ikaros szubsztrát fehérjék az ubiquitinálódás célpontjai, amelyek ezt követően lebomlanak, közvetlen citotoxikus és immunmodulátor hatást eredményezve. Relapszáló myeloma multiplexben szenvedő betegeknél a pomalidomid-terápia *in vivo* az Ikaros protein szintjének csökkenéséhez vezetett.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

- *Pomalidomid bortezomibbal és dexametazonnal történő kombinációban*

A bortezomibbal és kis dóziszú dexametazonnal kombinációban alkalmazott pomalidomid (Pom+Btz+LD-Dex) hatásosságát és biztonságosságát egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (CC-4047-MM-007) összehasonlították bortezomib és kis dóziszú dexametazon (Btz+LD-Dex) terápiával olyan, korábban már kezelt felnőtt myeloma multiplexes betegeknél, akik előzőleg legalább egy, lenalidomidot tartalmazó kezelést kaptak, és az utolsó terápia mellett vagy azt követően progrediált a betegségük. Összesen 559 beteget vontak be és randomizáltak a vizsgálatba: 281 beteget a Pom+Btz+LD-Dex-karra, 278 beteget pedig a Btz+LD-Dex-karra. A betegek 54%-a volt férfi, és a teljes populációban 68 év volt a medián életkor (minimum: 27 év, maximum: 89 év). A betegek körülbelül 70%-a refrakter volt lenalidomidra (71,2% a Pom+Btz+LD-Dex-karon, 68,7% a Btz+LD-Dex-karon). A betegek körülbelül 40%-ánál az első relapszus zajlott, és a betegek körülbelül 73%-a kapott bortezomibot korábbi kezelésként.

A Pom+Btz+LD-Dex-karon a betegek 4 mg pomalidomidot kaptak szájon át minden egyes 21 napos ciklus 1-14. napján. A betegek mindkét vizsgálati karon bortezomibot kaptak (1,3 mg/m²/adag) az 1-8. ciklusban a 21 napos ciklus 1., 4., 8. és 11. napján, a 9. és további ciklusokban pedig a 21 napos ciklus 1. és 8. napján. A betegek mindkét vizsgálati karon kis dóziszú dexametazont kaptak (a 75 éves és annál fiatalabb betegek napi 20 mg-ot, a 75 évesnél idősebb betegek napi 10 mg-ot) az 1-8. ciklusban a 21 napos ciklus 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. és 12. napján, a 9. és további ciklusokban pedig a 21 napos ciklus 1., 2., 8. és 9. napján. A toxicitás kezelése érdekében csökkentették az adagokat, illetve szükség szerint átmenetileg megszakították vagy végleg leállították a kezelést (lásd 4.2 pont).

Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) volt, amelyet egy független válaszértékelő bizottság (Independent Response Adjudication Committee, IRAC) értékelt a

kezelésbe bevont (intent to treat, ITT) populáció adatainak felhasználásával, az IMWG kritériumok alapján. 15,9 hónapos medián utánkövetési idő elteltével a PFS medián időtartama 11,20 hónap (95%-os CI: 9,66, 13,73) volt a Pom+Btz+LD-Dex-karon. A Btz+LD-Dex-karon a PFS medián időtartama 7,1 hónap (95%-os CI: 5,88; 8,48) volt.

A 10. táblázat mutatja be az adatbázis lezárásának 2017. október 26-i időpontjáig kapott összesített hatásossági adatok összefoglalását. Az ITT populációban kapott PFS adatok Kaplan-Meier görbéje az 1. ábrán látható.

10. táblázat: Az összesített klinikai adatok összefoglalása

| | Pom+Btz+LD-Dex (N = 281) | Btz+LD-Dex (N = 278) |
|--|-----------------------------|-------------------------|
| PFS (hónap) | | |
| Medián ^a időtartam (95%-os CI) ^b | 11,20 (9,66; 13,73) | 7,10 (5,88; 8,48) |
| HR ^c (95% CI), p-érték ^d | 0,61 (0,49; 0,77), <0,0001 | |
| ORR, n (%) | 82,2 % | 50,0% |
| sCR | 9 (3,2) | 2 (0,7) |
| CR | 35 (12,5) | 9 (3,2) |
| VGPR | 104 (37,0) | 40 (14,4) |
| PR | 83 (29,5) | 88 (31,7) |
| OR (95%-os CI) ^e , p-érték ^f | 5,02 (3,35, 7,52), <0,001 | |
| DoR (hónap) | | |
| Medián ^a időtartam (95%-os CI) ^b | 13,7 (10,94; 18,10) | 10,94 (8,11; 14,78) |
| HR ^c (95%-os CI) | 0,76 (0,56; 1,02) | |

Btz = bortezomib; CI = konfidencia-intervallum; CR = teljes válasz (complete response); DoR = a válasz időtartama (duration of response); HR = hazard arány (hazard ratio); LD-Dex = kis dózisú dexametazon (low-dose dexamethasone); OR = esélyhányados (odds ratio); ORR = teljes válasz (overall response rate); PFS = progressziómentes túlélés (progression free survival); POM = pomalidomid; PR = részleges válasz (partial response); sCR = szigorúan vett teljes válasz (stringent complete response); VGPR = nagyon jó részleges válasz (very good partial response).

^a A medián a Kaplan-Meier féle becslésen alapul.

^b A medián 95%-os konfidencia-intervalluma.

^c A Cox-féle proporcionális hazard modell alapján.

^d A p-érték a rétegzett lograng-próbán alapul.

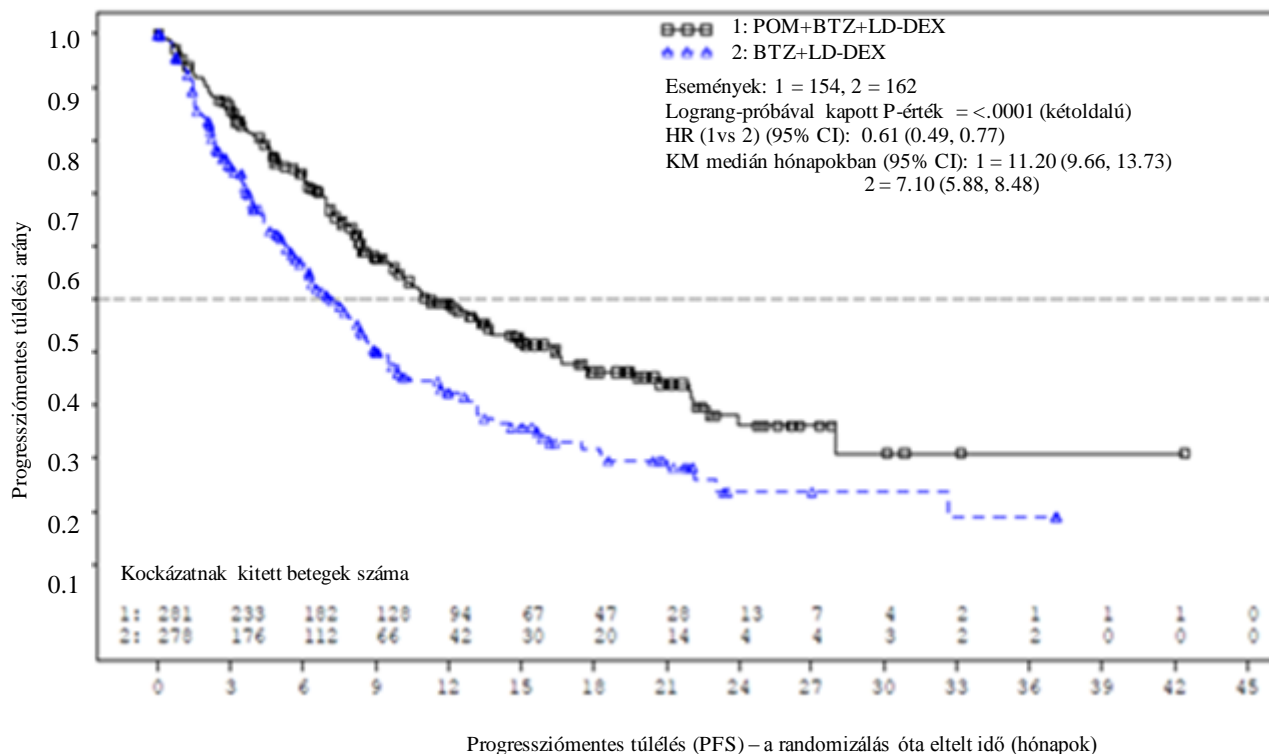
^e A Pom+Btz+LD-Dex:Btz+LD-Dex-karokra vonatkozó esélyhányados.

^f A p-értéket a CMH-próbával határozták meg, melynek során rétegzést alkalmaztak az életkor (<=75 év vs. >75 év), a myeloma elleni korábbi kezelések száma (1 vs. >1), valamint a szűrés időpontjában meghatározott béta-2 mikroglobulin-szint (< 3,5 mg/l vs. ≥ 3,5 mg/l, ≤ 5,5 mg/l vs. > 5.5 mg/l) szerint.

A kezelés medián időtartama 8,8 hónap (12 kezelési ciklus) volt a Pom+Btz+LD-Dex-karon és 4,9 hónap (7 kezelési ciklus) a Btz+LD-Dex-karon.

A PFS-ben megmutatkozó előny kifejezettebb volt azoknál a betegeknél, akik csak egy korábbi vonalbeli terápiát kaptak. Azoknál a betegeknél, akik 1 korábbi vonalbeli myeloma elleni kezelést kaptak, a medián PFS időtartama 20,73 hónap (95%-os CI: 15,11; 27,99) volt a Pom + Btz + LD-Dex-karon és 11,63 hónap (95%-os CI: 7,52; 15,74) a Btz + LD-Dex-karon. A Pom + Btz + LD-Dex-kezelés mellett 46%-os kockázatcsökkenést figyeltek meg (HR = 0,54, 95%-os CI: 0,36; 0,82).

1. ábra: Progressziómentes túlélés a terápiás válasz IRAC általi, IMWG kritériumok szerint végzett értékelése (rétegzett lograng-próba) alapján (ITT populáció).



Az adatbázis lezárásának időpontja: 2017. október 26.

A teljes túlélés (overall survival, OS) tekintetében 2018. szeptember 15-i záró dátummal (medián utánkövetési idő: 26,2 hónap) végzett időközi elemzés alapján a medián OS ideje a Kaplan-Meier módszerrel meghatározva 40,5 hónap volt a Pom + Btz + LD-Dex-karon és 30,5 hónap a Btz + LD-Dex-karon; HR = 0,91, 95%-os CI: 0,70, 1,18, 43,3%-os összesített eseményráta mellett.

- *Pomalidomid dexametazonnal történő kombinációban*

A dexametazonnal kombinációban alkalmazott pomalidomid hatásosságát és biztonságosságát egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat (CC-4047-MM-003) során értékelték, amelyben a kis dózisú dexametazon-terápia mellett alkalmazott pomalidomid- (Pom + LD-Dex) kezelést hasonlították össze az önmagában alkalmazott nagy dózisú dexametazonnal (HD-Dex), relapszáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő, korábban már kezelt betegek esetében, akik legalább két korábbi kezelési rendet kaptak, amely lenalidomidot és bortezomibot egyaránt tartalmazott, és akiknél az utolsó terápia alkalmával a betegség progresszióját igazolták. A vizsgálatba összesen 455 beteget vontak be: 302 beteget a Pom + LD-Dex-karra, és 153 beteget a HD-Dex-karra. A betegek többsége férfi (59%) és fehérbőrű (79%) volt; a teljes populáció medián életkora 64 év volt (min, max: 35, 87 év).

A Pom + LD-Dex-karon 4 mg pomalidomidot adtak a betegeknek szájon át, mindegyik 28 napos ciklus 1-21. napján. Az LD-Dex-t (40 mg) naponta egyszer alkalmazták a 28 napos ciklusok 1., 8., 15. és 22. napján. A HD-Dex-karon a dexametazont (40 mg) naponta egyszer alkalmazták a 28 napos ciklusok 1-4. napján, 9-12. napján és 17-20. napján. A 75 év feletti betegeknél 20 mg dexametazonnal kezdték a kezelést. Addig folytatták a kezelést, amíg a betegnél a betegség progressziója nem lépett fel.

Az elsődleges hatásossági végpont az IMWG (International Myeloma Working Group) kritériumok szerinti progressziómentes túlélés volt. A kezelni szándékozott (ITT) populáció esetében a medián PFS ideje a Független Felülvizsgáló Értékelő Bizottság (IRAC) IMWG-kritériumok alapján végzett felülvizsgálata szerint 15,7 hét (95% CI: 13,0; 20,1) volt a Pom + LD-Dex-karon; a becsült 26 hetes eseménymentes túlélési gyakoriság 35,99% ($\pm 3,46$) volt. A HD-Dex-karon a medián PFS ideje 8,0 hét

(95%-os CI: 7,0; 9,0); a becslt 26 hetes eseménymentes túlélési gyakoriság pedig 12,15% (\pm 3,63%) volt.

A PFS-t többféle releváns alcsoportban értékelték: nem, rassz, ECOG teljesítményszűz, rétegzési tényezők (életkor, betegségpopuláció, myeloma elleni korábbi terápiák [2, > 2]), a prognosztikai szignifikancia válogatott paraméterei (kiindulási béta-2 mikroglobulin-szint, kiindulási albuminszintek, kiindulási vesekárosodás és citogenetikai kockázat), valamint myeloma elleni terápiákkal szembeni korábbi expozíció és refrakteritás. A PFS – tekintet nélkül a vizsgált alcsoportra – általában megegyezett az ITT-populációban mindkét kezelési csoportra vonatkozóan megfigyelt értékkel.

A PFS összefoglalása az ITT-populáció esetében a 11. táblázatban található. A PFS Kaplan-Meier-görbéje az ITT populációra vonatkozóan a 2. ábrán van megadva.

11. táblázat: A progressziómentes túlélés ideje az IRAC által végzett, IMWG-kritériumok szerinti felülvizsgálat alapján (rétegzett lograng-próba) (ITT-populáció)

| | Pom + LD-Dex (N=302) | HD-Dex (N=153) |
|---|--------------------------------|--------------------------|
| Progressziómentes túlélés (PFS), N | 302 (100,0) | 153 (100,0) |
| Felülvizsgált, n (%) | 138 (45,7) | 50 (32,7) |
| Progrediált/elhalálozott, n (%) | 164 (54,3) | 103 (67,3) |
| Progressziómentes túlélés (hetek) | | |
| Medián ^a | 15,7 | 8,0 |
| Kétoldalú 95%-os CI ^b | [13,0; 20,1] | [7,0; 9,0] |
| Hazard arány (Pom + LD-Dex:HD-Dex) kétoldalú 95%-os CI ^c | 0,45 [0,35; 0,59] | |
| Lograng-próbával kapott kétoldalú P-érték ^d | <0,001 | |

Megjegyzés: CI=Konfidencia-intervallum; IRAC=Independent Review Adjudication Committee (Független Felülvizsgáló Értékelőbizottság); NE = Nem becsülhető.

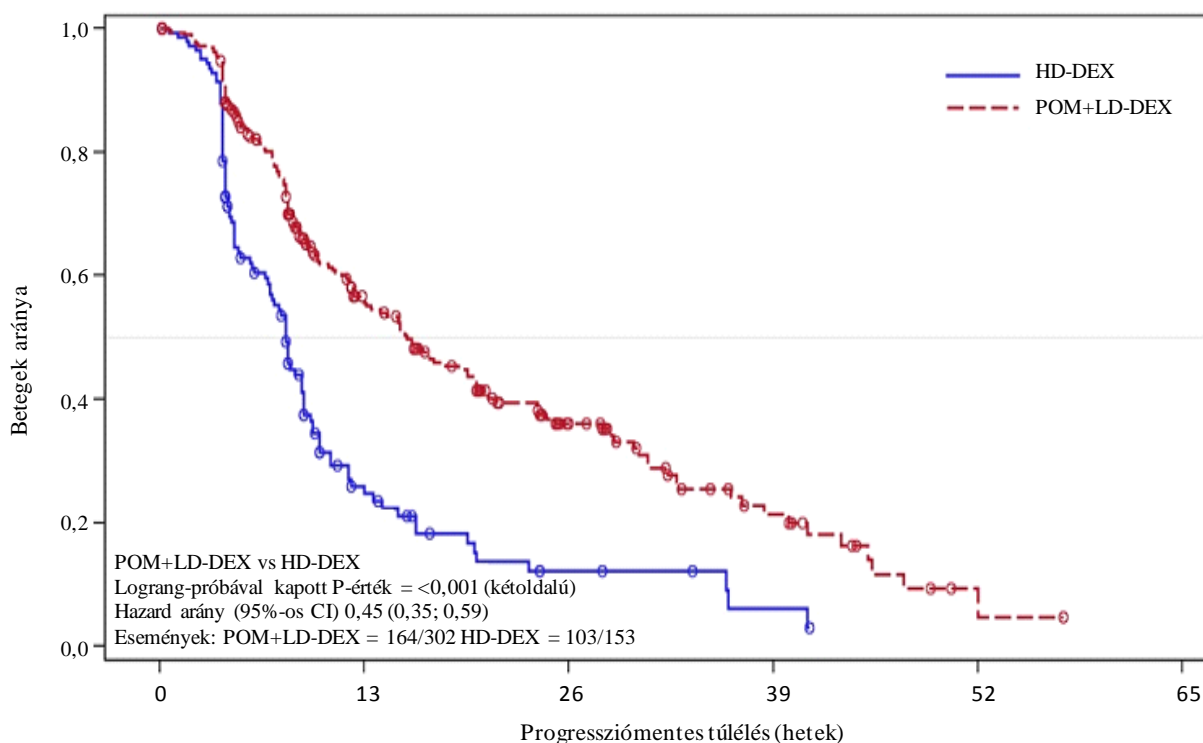
^a A medián a Kaplan-Meier-féle becslésen alapul.

^b A medián progressziómentes túlélés idejére vonatkozó 95%-os konfidencia-intervallum.

^c A Cox-féle proporcionális hazard modell alapján, amely a kezelési csoportokhoz tartozó hazard függvényeket hasonlítja össze az életkor (75 évnél fiatalabb, vs. 75 év fölött), a betegpopuláció (lenalidomidra és bortezomibra egyaránt refrakter vs. nem refrakter mindkét hatóanyagra), valamint az myeloma elleni korábbi terápia (=2 vs. >2) szerint rétegezve.

^d A p-érték a rétegzett lograng-próbán alapul a fenti Cox-féle modellnél alkalmazott megegyező rétegzési tényezőkkel. Az adatbázis lezárásának időpontja 2012. szeptember 7.

2. ábra: Progressziómentes túlélés a terápiás válasz IRAC által végzett, IMWG-kritériumok szerinti értékelése alapján (rétegzett lograng-próba) (ITT-populáció)



Az adatbázis lezárásának dátuma: 2012. szeptember 7.

Az összesített túlélés volt a fő másodlagos vizsgálati végpont. A Pom + LD-Dex-kar betegei közül összesen 226 (74,8%), a HD-Dex-kar betegei közül pedig 95 (62,1%) volt életben az adatbázis lezárásának napján (2012. szeptember 7.). A Kaplan-Meier-féle becslés használatával meghatározott medián OS-t a Pom + LD-Dex-karon nem sikerült elérni, de ezt legalább 48 hétre teszik, ami a 95%-os CI alsó határa. A HD-Dex-karon a medián OS ideje 34 hét volt (95%-os CI: 23,4; 39,9). Az 1 éves eseménymentes túlélési gyakoriság 52,6% ($\pm 5,72\%$) volt a Pom + LD-Dex-karon és 28,4% ($\pm 7,51\%$) a HD-Dex-karon. Az OS értékében a két kezelési kar között tapasztalható különbség statisztikailag szignifikáns volt ($p < 0,001$).

Az ITT-populáció esetében az összesített túlélést a 12. táblázat foglalja össze. Az ITT-populáció OS-értékére vonatkozó Kaplan-Meier-görbe a 3. ábrán látható.

Figyelembe véve mind a PFS, mind az OS-végpontok eredményeit, a vizsgálathoz felállított Adatfigyelő Bizottság azt javasolta, hogy a vizsgálatot fejezzék be, és a HD-Dex-karon lévő betegeket kereszteljük át a Pom + LD-Dex-karra.

12. táblázat: Összesített túlélés: ITT-populáció

| | Statisztika | Pom + LD-Dex (N=302) | HD-Dex (N=153) |
|----------------------------|----------------------------------|-------------------------|-------------------|
| | N | 302 (100,0) | 153 (100,0) |
| Felülvizsgált | n (%) | 226 (74,8) | 95 (62,1) |
| Elhalálozott | n (%) | 76 (25,2) | 58 (37,9) |
| Túlélési idő (hetekben) | Medián ^a | NE | 34,0 |
| | Kétoldalú 95%-os CI ^b | [48,1, NE] | [23,4; 39,9] |

| | Statisztika | Pom + LD-Dex (N=302) | HD-Dex (N=153) |
|---|-------------|-------------------------|-------------------|
| Hazard arány (Pom + LD-Dex:HD-Dex) [kétoldalú 95%-os CI ^c] | | 0,53[0,37; 0,74] | |
| Lograng-próbával kapott kétoldalú P-érték ^d | | <0,001 | |

Megjegyzés: CI=Konfidencia-intervallum. NE = Nem becülhető.

^a A medián a Kaplan-Meier-féle becslésen alapul.

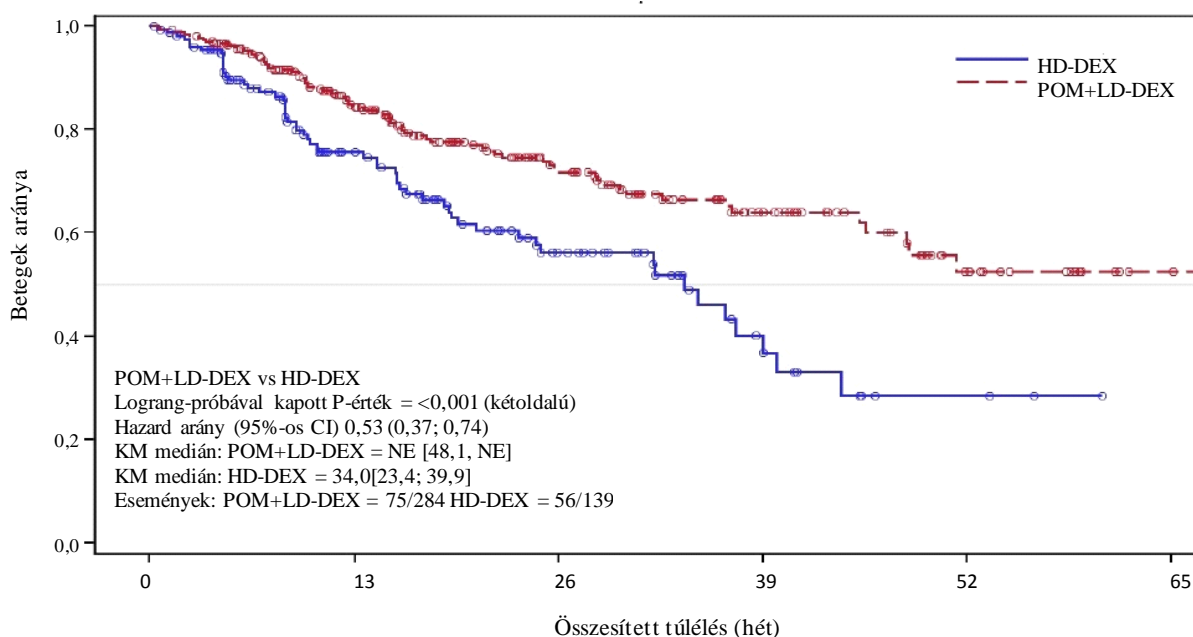
^b A medián összesített túlélés idejére vonatkozó 95%-os konfidencia-intervallum.

^c A Cox-féle proporcionális hazard modell alapján, amely a kezelési csoportokhoz tartozó hazard függvényeket hasonlítja össze.

^d A p-érték a nem rétegzett lograng-próbn alapul.

Az adatbázis lezárásának dátuma: 2012. szeptember 7.

3. ábra: Az összesített túlélés (ITT-populáció) Kaplan-Meier-görbéje



Az adatbázis lezárásának dátuma: 2012. szeptember 7.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A pomalidomid felszívódását követően a maximális plazmakoncentráció (C_{max}) 2-3 óra elteltével alakul ki, és az egyszeri orális dózis beadását követően legalább 73%-ban felszívódik. A pomalidomid szisztémás expozíciója (AUC) megközelítőleg lineárisan és dózisarányos módon növekszik. Többszöri adagolást követően a pomalidomid akkumulációs aránya az AUC-re vonatkozóan 27-31%.

Együttadása magas zsír- és kalóriatartalmú ételekkel lelassítja a felszívódás sebességét, és körülbelül 27%-kal csökkenti a plazma C_{max} -ot, de minimális hatása van a felszívódás teljes mértékére, az átlagos AUC-értékben 8%-os csökkenés következik be. A pomalidomid ezért a táplálékbeviteltől függetlenül adható.

Eloszlás

A pomalidomid látszólagos eloszlási térfogata (Vd/F) dinamikus egyensúlyi állapotban 62 és 138 l között van. Egészséges egyéneknél 4 napon át naponta egyszer 2 mg-os adagban történő alkalmazása után a plazmakoncentráció körülbelül 67% -ának megfelelő koncentrációban oszlik el a pomalidomid az ondóban 4 órával a dózis beadása után (megközelítő T_{max}). A pomalidomid-enantiomerek *in vitro* fehérjekötődése a humán plazmában 12%-tól 44%-ig terjed, és nem koncentrációfüggő.

Biotranszformáció

Olyan egészséges egyéneknél, akik [¹⁴C]-pomalidomidot kaptak egyszeri orális dózisban (2 mg), a pomalidomid volt a fő keringő komponens (a plazma radioaktivitásának körülbelül 70%-a) *in vivo*. A plazmában az anyavegyületből eredő vagy a teljes radioaktivitáshoz viszonyítva 10%-nál nagyobb arányban metabolitok nem voltak kimutathatók.

A radioaktivitás kiválasztásának fő metabolikus útja a hidroxiláció, amelyet glükuronidáció vagy hidrolízis követ. *In vitro* a CYP1A2-t és a CYP3A4-et azonosították a pomalidomid CYP-mediált hidroxilációjában részt vevő elsődleges enzimekként, ugyanakkor kisebb mértékben a CYP2C19 és a CYP2D6 is hozzájárul a folyamathoz. A pomalidomid *in vitro* a P-glikoproteinek is szubsztrátja. A potens CYP3A4/5- és P-gp-inhibitor ketokonazol vagy a potens CYP3A4/5-induktor karbamazepin pomalidomiddal történő együttadásának nem volt klinikailag lényeges hatása a pomalidomid-expozícióra. A potens CYP1A2-inhibitor fluvoxamin pomalidomiddal történő együttadása ketokonazol jelenlétében 107%-kal fokozta az átlagos pomalidomid-expozíciót 90%-os konfidencia-intervallum mellett [91-124%] a pomalidomid és ketokonazol kombinációjához viszonyítva. Egy másik vizsgálatban, melynek során azt vizsgálták, hogy egy CYP1A2-inhibitor önmagában mennyiben járul hozzá a metabolikus változásokhoz, a fluvoxamin pomalidomiddal együtt történő alkalmazása 125%-kal fokozta az átlagos pomalidomid-expozíciót 90%-os konfidencia-intervallum mellett [98-157%]. Amennyiben a CYP1A2 potens inhibitorait (pl. ciprofloxacín, enoxacín és fluvoxamin) pomalidomiddal együtt alkalmazzák, a pomalidomid dózisének 50%-kal csökkenteni kell. Amikor a pomalidomidot dohányzóknál alkalmazták – a dohányzás ismertén indukálja a CYP1A2-izoenzimet – nem figyeltek meg klinikailag lényeges hatást a pomalidomid-expozícióra a nemdohányzóknál megfigyelt pomalidomid-expozícióhoz képest.

In vitro adatok alapján a pomalidomid nem inhibitora vagy induktora a citokróm P-450 izoenzimeknek, és nem gátol egyéb vizsgált gyógyszer-transzportereket. Klinikailag lényeges gyógyszer-gyógyszer interakciók nem várhatók, amennyiben a pomalidomidot ezen metabolikus utak szubsztrátjaival együtt adják.

Elimináció

A pomalidomid medián plazma felezési ideje egészséges egyéneknél körülbelül 9,5 óra, míg myeloma multiplexes betegeknél körülbelül 7,5 óra. A pomalidomid körülbelül 7-10 l/órás átlagos teljes test clearance-szel (CL/F) rendelkezik.

[¹⁴C]-pomalidomid (2 mg) egészséges egyéneknek történt egyszeri orális adását követően a radioaktív dózis körülbelül 73%-a távozott a vizelettel és 15%-a a széklettel, a beadott radioaktív szénnek körülbelül 2%-a ürült pomalidomid formájában a vizelettel, és 8%-a a széklettel.

A pomalidomid kiválasztódása előtt jelentős mértékben metabolizálódik, a keletkező metabolitok elsősorban a vizelettel ürülnek. A vizeletben megtalálható három fő metabolit (amelyek hidrolízist vagy hidroxilációt követő glükuronidációval keletkeznek) a vizeletben megtalálható dózis körülbelül 23%-át, 17%-át, illetve 12%-át teszi ki.

A CYP-dependens metabolitok a teljes kiválasztódott radioaktivitás körülbelül 43%-át teszik ki, míg a non-CYP-dependens hidrolítikus metabolitok a 25%-át, a változatlan formában kiválasztódott pomalidomid pedig 10%-át (2% a vizeletben és 8%-a székletben).

Populációs farmakokinetika (FK)

Két kompartmentes modell alkalmazásával végzett populációs FK elemzés alapján az egészséges egyéneknél és a MM-ben szenvedő betegeknél hasonló volt a látszólagos clearance (CL/F) és a látszólagos centrális eloszlási térfogat (V_2/F). Perifériás szövetekben a pomalidomidot elsősorban tumorok vették fel, melyeknek a látszólagos perifériás eloszlási clearance-ük (Q/F) 3,7-szer, látszólagos perifériás eloszlási térfogatuk (V_3/F) pedig 8-szor magasabb volt, mint az egészséges egyéneké.

Gyermekek és serdülők

A pomalidomid gyermekkorú (18 év alatti) betegeknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok.

Idősek

Egészséges egyének és myeloma multiplexben szenvedő betegek bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzések alapján az életkornak (19-83 év) nincs jelentős hatása a pomalidomid orális clearance-ére. Klinikai vizsgálatokban nem volt szükség dózismódosításra a pomalidomidban részesülő időskorú (65 év feletti) betegek esetében (lásd: 4.2 pont).

Vesekárosodás

Populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatták, hogy károsodott veseműködésű betegeknél (amit a kreatinin-clearance vagy becsült glomerularis filtrációs ráta [eGFR] alapján határoztak meg) a pomalidomid farmakokinetikai paraméterei nem tértek el jelentős mértékben a normális veseműködésű betegekhez ($CrCl \geq 60$ ml/perc) viszonyítva. Közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél ($eGFR \geq 30$ - ≤ 45 ml/perc/ $1,73$ m²) az átlagos normalizált pomalidomid-expozíció (AUC) 98,2% volt a normál veseműködésű betegekéhez képest, 90%-os konfidencia-intervallum mellett [77,4-120,6%]. Súlyos vesekárosodásban szenvedő, dialízist nem igénylő betegeknél ($CrCl < 30$ vagy $eGFR < 30$ ml/perc/ $1,73$ m²) az átlagos normalizált pomalidomid-expozíció (AUC) 100,2% volt a normál veseműködésű betegekéhez képest, 90%-os konfidencia-intervallum mellett [79,7-127,0%]. Súlyos vesekárosodásban szenvedő, dialízist igénylő betegeknél ($CrCl < 30$ ml/perc, dialízis igényvel) az átlagos normalizált pomalidomid-expozíció (AUC) 35,8%-kal magasabb volt, mint a normál veseműködésű betegnél, 90%-os konfidencia-intervallum mellett [7,5-70,0%]. A pomalidomid-expozícióban bekövetkezett átlagos változások a vesekárosodás foka szerinti csoportok egyikében sem volt olyan nagyságrendű, ami az adag módosítását igényelné.

Májkárosodás

Károsodott májműködésű (a Child-Pugh-kritériumok alapján meghatározva) betegeknél a farmakokinetikai paraméterek kismértékű változását tapasztalták egészséges egyénekhez képest. Enyhe fokban károsodott májműködésű betegeknél az átlagos pomalidomid-expozíció 51%-kal nőtt egészséges egyénekhez képest, 90%-os konfidencia-intervallum mellett [9-110%]. Közepes fokban károsodott májműködésű betegeknél az átlagos pomalidomid-expozíció 58%-kal nőtt egészséges egyénekhez képest, 90%-os konfidencia-intervallum mellett [13-119%]. Súlyos fokban károsodott májműködésű betegeknél az átlagos pomalidomid-expozíció 72%-kal nőtt egészséges egyénekhez képest, 90%-os konfidencia-intervallum mellett [24-138%]. A májkárosodás mértéke szerinti egyes csoportokban a pomalidomid-expozícióban bekövetkezett átlagos emelkedés nem olyan nagyságrendű, ami az adagolási rend vagy a dózis módosítását tenné szükségessé (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok

Patkányoknál a pomalidomid 50, 250, and 1000 mg/kg/nap adagban, 6 hónapon át történt krónikus alkalmazása jól tolerálható volt. Napi 1000 mg/kg-ig (a 4 mg-os klinikai dózishoz képest 175-szörös expozíciós arány) nem észleltek nemkívánatos eredményeket.

Majmoknál a pomalidomidot legfeljebb 9 hónap időtartamú ismételt dózisu vizsgálatok során értékelték. Ezekben a vizsgálatokban a majmok fokozottabb érzékenységet mutattak a pomalidomiddal szemben, mint a patkányok. A majmokban megfigyelt elsődleges toxicitások a haematopoieticus/lymphoreticularis rendszert érintették. A majmokkal, napi 0,05, 0,1 és 1 mg/kg-os adaggal végzett 9 hónapos vizsgálat során 6 állat esetében napi 1 mg/kg-os adag mellett morbiditást és idő előtti eutanáziát figyeltek meg, amelyet a nagy mértékű pomalidomid-expozíció (a 4 mg-os klinikai dózishoz képest 15-szörös expozíciós arány) mellett jelentkező immunszuppresszív

hatásoknak tulajdonítottak (staphylococcus-fertőzés, csökkent lymphocytaszám a perifériás vérben, krónikus vastagbél-gyulladás, lymphoid deplécio szövettani lelete, valamint hypocellularis csontvelő). Az immunzsuppresszív hatások 4 majom rossz egészségi állapot (vizes széklet, étvágytalanság, csökkent táplálékbevitel és testtömeg-csökkenés) miatti idő előtti eutanáziájához vezettek; az állatok kórszövettani vizsgálata krónikus vastagbélgyulladást és a vékonybél villosus atrofíáját mutatta. Staphylococcus-fertőzést 4 majomnál figyeltek meg, közülük 3 állat reagált az antibiotikus kezelésre, 1 pedig elpusztult kezelés nélkül. Ezen kívül akut myeloid leukaemiának megfelelő elváltozások 1 majom eutanáziájához vezettek; az állatnál megfigyelt klinikai kép, valamint a klinikai patológiai leletek és/vagy csontvelő-elváltozások immunzsuppresszióknak feleltek meg. Az ALP- és GGT-szint emelkedésével járó minimális vagy enyhe epeúti proliferációt szintén megfigyeltek napi 1 mg/kg adag mellett. A felgyógyult állatok vizsgálata azt mutatta, hogy a kezeléssel összefüggő valamennyi eltérés reverzibilis volt az adagolás leállítása után 8 héttel, kivéve az intrahepaticus epeutak proliferációját, amelyet 1 állatnál figyeltek meg, a napi 1 mg/kg-os adaggal kezelt csoportjában. Az a dózisszint, amely mellett mellékhatás nem észlelhető (No Observed Adverse Effect Level – NOAEL), napi 0,1 mg/kg volt (4 mg-os klinikai dózishoz viszonyítva 0,5-szeres expozíciós arány).

Genotoxicitás/karcinogenitás

A pomalidomid bakteriális és emlős mutációs tesztekben nem volt mutagén, és nem idézett elő kromoszómaaberrációkat a humán perifériás vér lymphocytáiban, illetve micronucleus-képződést a napi 2000 mg/kg-ig terjedő dózissal kezelt patkányok csontvelőjének polikromaziás erythrocytáiban. Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

Termékenység és korai embrionális fejlődés

Egy patkányoknál végzett termékenységi és korai embrionális fejlődési vizsgálatban napi 25, 250 és 1000 mg/kg-os adagokban adták a pomalidomidot hímeknek és nőstényeknek. A 13. gesztációs napon elvégzett méhvizsgálat az életképes embriók átlagos számának csökkenését, valamint a posztimplantációs embrióvesztesség fokozódását mutatta valamennyi dózisszint mellett. Ezért ezekre a megfigyelt hatásokra vonatkozóan a NOAEL napi 25 mg/kg alatt volt [az AUC_{24h} 39960 ng×h/ml (nanogram×óra/milliliter) emellett a legalacsonyabb vizsgált dózis mellett, az expozíciós arány pedig 4 mg-os klinikai dózishoz viszonyítva 99-szeres volt]. Amikor a vizsgálat során kezelt hímekeket kezeletlen nőstényekkel párosítottak, az uterus összes paramétere hasonló volt a kontrollokéhoz. Ezen eredmények alapján a megfigyelt hatások a nőstények kezelésének voltak tulajdoníthatók.

Embryofetalis fejlődés

A pomalidomid a főbb szervek kialakulásának időszakában alkalmazva patkányoknál és nyulaknál egyaránt teratogénnek bizonyult. A patkányoknál elvégzett embryofetalis fejlődéstudományi vizsgálatban a húgyhólyag hiányával, a pajzsmirigy hiányával és a lumbalis és thoracalis csigolyaképletek (centralis és/vagy neuralis ívek) fúziójával, illetve igazodási hibáival járó malformációkat figyeltek meg valamennyi dózisszint (25, 250 és 1000 mg/kg/nap) mellett.

A vizsgálat során maternalis toxicitást nem figyeltek meg. Ezért a maternalis NOAEL 1000 mg/kg/nap volt, a fejlődéstudományra vonatkozó NOAEL pedig 25 mg/kg/nap alatti (a 17. gesztációs napon a legalacsonyabb vizsgált dózis mellett az AUC_{24h} 34340 ng×h/ml volt, az expozíciós arány 4 mg-os klinikai dózishoz viszonyítva pedig 85-szeres volt). A pomalidomid nyulaknál 10 és 250 mg/kg közé eső adagok mellett embryofetalis fejlődési malformációkat idézett elő. Valamennyi dózis mellett fokozott szívrendellenességeket figyeltek meg, amelyek napi 250 mg/kg mellett jelentősen fokozódtak. Napi 100 és 250 mg/kg mellett enyhe fokozódást figyeltek meg a posztimplantációs vesztességben, valamint enyhe csökkenést a foetalis testtömegben. A napi 250 mg/kg mellett észlelhető foetalis malformációk közé tartoztak a végtag-rendellenességek (hajlott és/vagy kifordult mellső és/vagy hátsó végtagok, szabadon álló vagy hiányzó ujjak), valamint társuló skeletalis rendellenességek (el nem csontosodott, a phalanx és a metacarpus tengelyeltérése, hiányzó ujj, el nem csontosodott phalanx és rövid, el nem csontosodott vagy hajlott tibia); az oldalsó agykamra közepes fokú dilatációja; a jobb arteria subclavia rendellenes elhelyezkedése; a középső tüdőleány hiánya; mélyen álló vesék; a máj morfológiai elváltozásai; a medence tökéletlen vagy hiányzó elcsontosodása;

a szám feletti thoracalis bordák átlagosan fokozott előfordulási gyakorisága, valamint az elcsontosodott tarsus átlagosan alacsonyabb előfordulási gyakorisága. Napi 100 és 250 mg/kg mellett enyhe csökkenést figyeltek meg az anyagi testtömeg-gyarapodásban, jelentős csökkenést a triglyceridek szintjében, valamint jelentős csökkenést a lép abszolút és relatív tömegében. A maternalis NOAEL 10 mg/kg/nap volt, a fejlődéstudósításra vonatkozó NOAEL pedig 10 mg/kg/nap alatti (a 19. gesztációs napon e legalacsonyabb vizsgált dózis mellett az AUC_{24h} 418 ng×h/ml volt, ami hasonló a 4 mg-os klinikai dózis mellett kialakult expozícióhoz).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalma:

Mannit (E421)
Hidegen duzzadó keményítő
Nátrium-sztearil-fumarát

Kapszulahéj

Imnovid 1 mg kemény kapszula

Zselatin
Titán-dioxid (E171)
Indigotin (E132)
Sárga vas-oxid (E172)
Fehér és fekete jelölőfesték

Imnovid 2 mg kemény kapszula

Zselatin
Titán-dioxid (E171)
Indigotin (E132)
Sárga vas-oxid (E172)
Eritrozín (E127)
Fehér jelölőfesték

Imnovid 3 mg kemény kapszula

Zselatin
Titán-dioxid (E171)
Indigotin (E132)
Sárga vas-oxid (E172)
Fehér jelölőfesték

Imnovid 4 mg kemény kapszula

Zselatin
Titán-dioxid (E171)
Indigotin (E132)
Brilliantkék FCF (E133)
Fehér jelölőfesték

Jelölőfesték

Imnovid 1 mg kemény kapszula

Fehér jelölőfesték
Sellak
Titán-dioxid (E171)
Szimetikon

Propilén-glikol (E1520)
Ammónium-hidroxid (E527)

Fekete jelölőfesték

Sellak
Fekete vas-oxid (E172)
Propilén-glikol (E1520)
Ammónium-hidroxid (E527)

Imnovid 2 mg kemény kapszula, Innovid 3 mg kemény kapszula, Innovid 4 mg kemény kapszula
Fehér jelölőfesték

Sellak
Titán-dioxid (E171)
Szimetikon
Propilén-glikol (E1520)
Ammónium-hidroxid (E527)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A kapszulák alumínium fóliával ellátott polivinil-klorid (PVC)/poli-klór-trifluor-etilén (PTCFE) buborékcsoomagolásban kerülnek forgalomba.

14 vagy 21 kapszulát tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A kapszulákat nem szabad felnyitni vagy porrá törni. Ha a pomalidomid pora érintkezésbe kerül a bőrrel, azonnal alaposan le kell mosni a bőrt szappannal és vízzel. Amennyiben a pomalidomid nyálkahártyával érintkezik, alaposan le kell öblíteni vízzel.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. A fel nem használt gyógyszert a kezelés végén vissza kell juttatni a gyógyszertárba.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Imnovid 1 mg kemény kapszula

EU/1/13/850/001

EU/1/13/850/005

Imnovid 2 mg kemény kapszula

EU/1/13/850/002

EU/1/13/850/006

Imnovid 3 mg kemény kapszula

EU/1/13/850/003

EU/1/13/850/007

Imnovid 4 mg kemény kapszula

EU/1/13/850/004

EU/1/13/850/008

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. augusztus 05.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. július 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Hollandia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi. A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

1. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell a szabályozott forgalmazási rendszer részleteiről az illetékes nemzeti hatóságokkal, és nemzeti szinten be kell vezetnie egy ilyen programot a következők biztosítása érdekében:
 - A forgalomba hozatal előtt minden orvos, aki várhatóan fel fogja írni, és minden gyógyszerész, aki kiadhatja a pomalidomidot, megkapja az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatót, az alábbiakban leírtak szerint.
 - A készítmény felírása (amennyiben ez szükséges, illetve a nemzeti hatósággal történt egyeztetés szerint a gyógyszer kiadása) előtt minden egészségügyi szakembernek, aki várhatóan fel fogja írni (illetve ki fogja adni) a pomalidomidot, meg kell kapnia a következőket tartalmazó orvosi információk csomagot:
 - oktatócsomag egészségügyi szakemberek számára,
 - oktatófüzet a betegek számára,
 - betegkártyák,

- Alkalmazási előírás (SPC), Betegtájékoztató és Címkeszöveg.
- 2. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának terhességmegelőző programot (TMP) kell indítania minden tagállamban. A készítmény kereskedelmi forgalomba hozatala előtt a TMP részleteit egyeztetni kell minden tagállam illetékes nemzeti hatóságával.
- 3. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell minden tagállam illetékes nemzeti hatóságával az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatás végleges szövegét és az orvosoknak szóló információk csomag tartalmát, valamint biztosítania kell, hogy az anyag tartalmazza az alább ismertetett főbb elemeket.
- 4. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamban meg kell állapodnia a betegkártya-rendszer bevezetéséről.

Kulcselemek, amelyeknek szerepelniük kell

Egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatás (a forgalomba hozatal előtt)

Az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatónak két részből kell állnia:

- Az Emberi Felhasználásra Szánt Gyógyszerek Bizottságával (CHMP) egyeztetett alapszöveg.
- A nemzeti hatósággal egyeztetett specifikus nemzeti követelmények a következőkkel kapcsolatban:
 - a készítmény forgalmazása.
 - annak biztosítása, hogy a pomalidomid kiadása előtt az összes megfelelő intézkedést megtették.

Oktató csomag egészségügyi szakemberek számára

Az egészségügyi szakembereknek szóló oktatócsomagnak a következő elemeket kell tartalmaznia:

- Rövid tájékoztató a pomalidomidról és annak engedélyezett terápiás javallatáról.
- A felírás maximális időtartama
 - 4 hét fogamzóképes nő esetén
 - 12 hét férfiak és nem fogamzóképes nők esetén
- A magzati expozíció elkerülésének szükségessége a pomalidomid állatoknál okozott teratogén hatása, illetve a pomalidomid emberben várható teratogén hatása miatt.
- Az egészségügyi szakember kötelezettségei a pomalidomid felírásával kapcsolatban:
 - átfogó tanácsadással kell a betegeket ellátni.
 - a betegek képesnek kell lennie betartani a pomalidomid biztonságos alkalmazására vonatkozó előírásokat.
 - a betegek számára a megfelelő oktatófüzet és betegkártya átadásának szükségessége.
- Az összes betegre érvényes biztonsági tanácsok:
 - a thrombocytopenia ismertetése és kezelése, beleértve a klinikai vizsgálatokban megállapított előfordulási gyakoriságot,
 - szívelégtelenség ismertetése és kezelése,
 - a felesleges gyógyszer megsemmisítése,
 - helyi előírások a kiadandó pomalidomid felírásáról,
- A TMP leírása és a betegek nem és fogamzóképeség szerinti csoportosítása:
 - TMP végrehajtásának algoritmusai,
 - a fogamzóképes nők meghatározása és az orvos feladatai bizonytalanság esetén.
- Biztonságossági tanácsok fogamzóképes nők számára:
 - a magzati expozíció elkerülésének szükségessége.
 - a Terhességmegelőzési Program ismertetése.
 - hatékony fogamzásgátlás szükségessége (még amenorrhoea esetén is) és a hatékony fogamzásgátlás meghatározása:
 - terhességi teszt,
 - tanácsadás a megfelelő tesztekéről,
 - a kezelés megkezdése előtt,
 - a kezelés során, a fogamzásgátlás módja szerint,
 - a kezelés befejezése után.

- terhesség gyanúja esetén a pomalidomid-kezelés abbahagyásának azonnali szükségessége.
- terhesség gyanúja esetén a kezelőorvos értesítésének azonnali szükségessége.
- **Biztonságossági tanácsok férfiak számára:**
 - a magzati expozíció elkerülésének szükségessége,
 - amennyiben a szexuális partner terhes vagy fogamzóképes nő, és nem használ fogamzásgátló módszert, a gumióvszer használatának szükségessége (még akkor is, ha a férfinak vasectomiája volt):
 - a pomalidomid-kezelés során,
 - az utolsó adag után egy hétig
 - A pomalidomid kezelés alatt (az adagolás megszakítását is beleértve) és annak befejezését követő 7 napig a férfibetegek nem adhatnak ondót vagy spermát.
 - ha a pomalidomid szedése közben vagy röviddel annak befejezése után partnere terhes lesz, akkor azonnal értesítenie kell kezelőorvosát.
- **Előírások terhesség esetére:**
 - arra vonatkozó utasítás, hogy női betegeknél a terhesség gyanúja esetén azonnal abba kell hagyni a pomalidomid alkalmazását,
 - a beteg vizsgálatra és tanácsadásra történő beutalásának szükségessége a teratológiában szakképesítéssel vagy tapasztalattal rendelkező szakemberhez,
 - helyi elérhetőségek terhesség gyanújának bejelentésére,
 - terhesség-bejelentő űrlap.
- **Visszaigazoló nyomtatvány a beteg számára annak biztosítására, hogy a betegek megfelelő tájékoztatásban részesülnek a kezeléssel, a fogamzásgátlással, illetve a nemükre és fogamzóképeségükre vonatkozó terhességmegelőzéssel kapcsolatban.**
- Mellékhatás-bejelentő űrlap.

Betegeknek szóló oktatófüzetek

A betegeknek szóló oktatófüzetekből háromféle típusút kell készíteni:

- Fogamzóképes nőbetegeknek és partnereiknek szóló füzet.
- Nem fogamzóképes nőbetegeknek szóló füzet.
- Férfi betegeknél szóló füzet.

A betegeknek szóló összes füzetnek tartalmaznia kell a következő elemeket:

- a pomalidomid teratogén hatású állapotokban és várhatóan teratogén hatású emberben,
- a pomalidomid thrombocytopeniát okozhat, és rendszeres vérvizsgálat szükséges,
- a betegkártya ismertetése és szükségessége,
- a felesleges gyógyszer megsemmisítése,
- a pomalidomid kezelésére vonatkozó útmutatás betegek, gondozók és családtagok számára,
- nemzeti vagy más vonatkozó előírások a kiadandó pomalidomid felírásáról,
- a beteg nem adhatja át más személynek a pomalidomidot,
- a beteg nem adhat vért a pomalidomid kezelés alatt (az adagolás megszakítását is beleértve) és annak befejezését követő 7 napig,
- a betegeknek bármilyen nemkívánatos eseményről értesíteniük kell orvosukat.

A következő információkat szintén bele kell foglalni a megfelelő füzetbe:

Fogamzóképes nőbetegeknek szóló ismertető füzet:

- a magzati expozíció elkerülésének szükségessége,
- a TMP ismertetése,
- hatékony fogamzásgátlás szükségessége és a hatékony fogamzásgátlás meghatározása,
- terhességi tesztek elvégzésének rendje:
 - a kezelés megkezdése előtt,
 - a kezelés során legalább 4 hetente (beleértve az adagolás megszakításait is), kivéve igazolt tubasterilizáció esetén,
 - a kezelés befejezése után.

- terhesség gyanúja esetén a pomalidomid-kezelés abbahagyásának azonnali szükségessége,
- terhesség gyanúja esetén a kezelőorvos azonnali értesítésének szükségessége.

Férfi betegeknek szóló ismertető füzet:

- a magzati expozíció elkerülésének szükségessége,
- amennyiben a szexuális partner terhes vagy fogamzóképes nő, és nem használ fogamzásgátló módszert, gumióvszer használatának szükségessége (még akkor is, ha a férfinak vasectomiája volt):
 - a pomalidomid-kezelés során (beleértve az adagolás megszakításait is),
 - az utolsó adag után 7 napig.
- ha partnere terhes lesz, akkor azonnal értesítenie kell kezelőorvosát.
- a pomalidomid kezelés alatt (az adagolás megszakítását is beleértve) és annak befejezését követő 7 napig a nem adhatnak ondót vagy spermát.

Betegkártya

A betegkártyának a következő elemeket kell tartalmaznia:

- megfelelő tanácsadás megtörténtének igazolása,
- a fogamzóképeségi státusz dokumentálása,
- a terhességi tesztek dátuma és eredménye.
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

| Leírás | Lejárat napja |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Pomalidomiddal kezelt, relapszáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegekkel egy engedélyezést követő, non-intervencionális, biztonságossági vizsgálat elvégzése, melynek célja biztonságossági adatok és mellékhatások gyűjtése „valós körülmények között”, a Celgene TMP alkalmazásának és követésének ellenőrzése, valamint a szabályozott forgalmazási rendszer ellenőrzése az illetékes nemzeti hatósággal együttműködésben nemzeti szinten (azaz a betegkártya kitöltésének ellenőrzése). | <p>Végleges klinikai vizsgálati jelentés: 2023. augusztus 31.</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • MM-007 számú, engedélyezés utáni hatásossági vizsgálat (post-authorisation efficacy study, PAES): a bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban adott pomalidomid korábban legalább egy, lenalidomidot tartalmazó kezelésben részesült felnőtt myeloma multiplexes betegeknél mutatott hatásosságának további vizsgálata érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű MM-007 vizsgálatból származó OS adatok végleges elemzését. | <p>2021. szeptember 30.</p> |

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imnovid 1 mg kemény kapszula

pomalidomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg pomalidomidot tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 db kemény kapszula

21 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

FIGYELMEZTETÉS: Súlyos születési rendellenesség kockázata. Ne alkalmazza terhesség vagy szoptatás során!

Be kell tartania az Imnovid Terhességmegelőzési Programot.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Minden fel nem használt gyógyszer vissza kell juttatni a gyógyszertárba.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/850/005 (14 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerezés)
EU/1/13/850/001 (21 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerezés)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Imnovid 1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imnovid 1 mg kemény kapszula

pomalidomid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Celgene Europe B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imnovid 2 mg kemény kapszula

pomalidomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg pomalidomidot tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 db kemény kapszula

21 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

FIGYELMEZTETÉS: Súlyos születési rendellenesség kockázata. Ne alkalmazza terhesség vagy szoptatás során!

Be kell tartania az Imnovid Terhességmegelőzési Programot.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Minden fel nem használt gyógyszer vissza kell juttatni a gyógyszertárba.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/850/006 (14 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerelés)
EU/1/13/850/002 (21 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerelés)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Imnovid 2 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imnovid 2 mg kemény kapszula

pomalidomid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Celgene Europe B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imnovid 3 mg kemény kapszula

pomalidomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

3 mg pomalidomidot tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 db kemény kapszula

21 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

FIGYELMEZTETÉS: Súlyos születési rendellenesség kockázata. Ne alkalmazza terhesség vagy szoptatás során!

Be kell tartania az Imnovid Terhességmegelőzési Programot.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Minden fel nem használt gyógyszert vissza kell juttatni a gyógyszertárba.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/850/007 (14 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerelés)
EU/1/13/850/003 (21 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerelés)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Imnovid 3 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imnovid 3 mg kemény kapszula

pomalidomid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Celgene Europe B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imnovid 4 mg kemény kapszula

pomalidomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg pomalidomidot tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 db kemény kapszula

21 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

FIGYELMEZTETÉS: Súlyos születési rendellenesség kockázata. Ne alkalmazza terhesség vagy szoptatás során!

Be kell tartania az Imnovid Terhességmegelőzési Programot.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Minden fel nem használt gyógyszert vissza kell juttatni a gyógyszertárba.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/850/008 (14 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerezés)
EU/1/13/850/004 (21 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerezés)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Imnovid 4 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imnovid 4 mg kemény kapszula

pomalidomid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Celgene Europe B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Imnovid 1 mg kemény kapszula
Imnovid 2 mg kemény kapszula
Imnovid 3 mg kemény kapszula
Imnovid 4 mg kemény kapszula
pomalidomid

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Az Imnovid várhatóan súlyos születési rendellenességeket okoz, és a magzat halálát eredményezheti.

- Ne szedje ezt a gyógyszert, ha terhes vagy teherbe eshet!
- Be kell tartania a betegtájékoztatóban leírt fogamzásgátlási tanácsokat.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.
- Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Imnovid és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Imnovid szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Imnovid-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Imnovid-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Imnovid és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Imnovid?

Az Imnovid a „pomalidomid” nevű hatóanyagot tartalmazza. Ez a gyógyszer hasonló a talidomidhoz, és az immunrendszer (a szervezet természetes védekezőrendszere) működésére ható gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Imnovid?

Az Imnovid-ot a daganatos betegségek egyik típusában, úgynevezett „mielóma multiplexben” szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák.

Az Imnovid-ot a következő gyógyszerekkel együtt alkalmazzák:

- **két másik gyógyszerrel** – az úgynevezett „bortezomibbal” (a kemoterápiás gyógyszerek egyik típusa) és „dexametazonnal” (gyulladásgátló gyógyszer) együtt olyan betegeknél alkalmazzák, akik már legalább egy másik, lenalidomidot tartalmazó kezelést kaptak.

Vagy

- **egy másik gyógyszerrel** –az úgynevezett „dexametazonnal” (gyulladásgátló gyógyszer) együtt olyan betegeknél alkalmazzák, akiknél a mielómás megbetegedés rosszabbodott, annak ellenére, hogy korábban már legalább kétféle, lenalidomid és bortezomib hatóanyagot is tartalmazó kezelésben részesültek.

Mi a mielóma multiplex?

A mielóma multiplex a rák egyik fajtája, amely bizonyos típusú fehérvérsejteket (az úgynevezett „plazmasejteket” érinti). Ezek a sejtek a csontvelőben szabályozatlanul növekednek és felhalmozódnak. Ez károsítja a csontokat és a vesét.

A mielóma multiplex általában gyógyíthatatlan. A betegség tüneteit és a panaszokat azonban a kezeléssel mérsékelni lehet vagy átmenetileg meg is lehet szüntetni. Ezt nevezzük „válaszreakciónak”.

Hogyan hat az Imnovid?

Az Imnovid többféle módon fejti ki hatását:

- a mielómasejtek fejlődésének leállításával,
- az immunrendszer serkentésével, hogy az megtámadja a rákos sejteket.
- a daganatsejteket tápláló erek keletkezésének leállításával.

Az Imnovid bortezomibbal és dexametazonnal együtt történő alkalmazásának előnye

Az Imnovid bortezomibbal és dexametazonnal együtt alkalmazva képes megállítani a mielóma multiplex rosszabbodását olyan egyéneknél, akik már részesültek legalább egy másik kezelésben:

- Az Imnovid bortezomibbal és dexametazonnal együtt alkalmazva átlagosan akár 11 hónapig is megakadályozta a mielóma multiplex kiújulását, szemben a csak bortezomib- és dexametazon-kezelésben részesülő betegeknél tapasztalt 7 hónappal.

Az Imnovid dexametazonnal együtt történő alkalmazásának előnye

Az Imnovid dexametazonnal együtt alkalmazva képes megállítani a mielóma rosszabbodását olyan egyéneknél, akik már részesültek legalább két másik kezelésben:

- Az Imnovid dexametazonnal együtt alkalmazva átlagosan akár 4 hónapig is megakadályozta a mielóma multiplex kiújulását, szemben a csak dexametazon-kezelésben részesülő betegeknél tapasztalt 2 hónappal.

2. Tudnivalók az Imnovid szedése előtt

Ne szedje az Imnovid-ot

- ha Ön terhes, azt gondolja, hogy esetleg terhes vagy terhességet tervez - erre azért van szükség, mert az **Imnovid várhatóan ártalmas a meg nem született gyermek számára**. (A gyógyszert szedő férfiaknak és nőknek el kell olvasniuk az alábbi, „Terhesség, fogamzásgátlás és szoptatás – információ nők és férfiak számára” című pontot.)
- ha teherbe eshet, kivéve, ha minden szükséges intézkedést megtesz a teherbe esés elkerülésére (lásd „Terhesség, fogamzásgátlás és szoptatás – információ nők és férfiak számára”). Ha teherbe eshet, kezelőorvosa minden újabb adag felírásakor feljegyzi, hogy Ön minden szükséges óvintézkedést megtett, és erről Önnek is ad egy igazolást.
- ha allergiás a pomalidomidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha úgy gondolja, allergiás lehet, kérje kezelőorvosa tanácsát.

Ha bizonytalan abban, hogy a fenti állapotok közül érvényes-e Önre valamelyik, az Imnovid szedése előtt kérje ki kezelőorvosa, gyógyszerésze, vagy a gondozását végző egészségügyi szakember tanácsát.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Imnovid szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- korábban volt vérrögképződése, ugyanis az Imnovid-kezelés alatt megnő a gyűjtőerekben és a verőerekben a vérrögök kialakulásának kockázata. Kezelőorvosa kiegészítő kezelést (például warfarint) vagy az Imnovid dózisének csökkentését javasolhatja Önnek, a vérrögképződés kockázatának mérséklése érdekében.
- ha korábban allergiás reakciót tapasztalt a pomalidomiddal rokon „talidomid”, illetve „lenalidomid” nevű gyógyszerek szedése során, például a bőrkiütést, viszketést, duzzanatot, szédülést vagy légzési nehézséget.
- ha szívrohama volt, szívelégtelenségben szenved, légzési nehézsége van, vagy dohányzik, magas a vérnyomása vagy magas a koleszterinszintje.
- testszerte sok daganata van, beleértve a csontvelőt is. Ez egy olyan állapot kialakulásához vezethet, amikor a daganatok szétesnek és a vérben lévő vegyi anyagok szintjét a megszokottól eltérőre változtatják, ami veseelégtelenséghez vezethet. Szabálytalan szív működést is tapasztalhat. Ezt a kórállapotot tumor lízis szindrómának nevezik.
- korábban vagy jelenleg neuropátiában szenved (idegkárosodás, amely a kezében vagy lábában zsibbadást vagy fájdalmat okoz).
- ha Önél hepatitisz B-fertőzés (fertőző májgyulladás) áll fenn, vagy állt fenn korábban. Az Imnovid-dal végzett kezelés a hepatitisz B vírus ismételt aktiválódását idézheti elő a vírus hordozó betegeknél, a fertőzés visszatérését eredményezve. Kezelőorvosának ellenőriznie kell, hogy volt-e Önnek valaha hepatitisz B-fertőzése.
- korábban a következő tünetek bármelyikének kombinációját tapasztalta vagy jelenleg tapasztalja ezeket: kiütések az arcon vagy kiterjedt bőrkiütés, bőrpír, magas láz, influenzaszerű tünetek, nyirokcsomó-megnagyobbodás (a DRESS nevű súlyos bőrreakció jelei, amely eozinofiliával, azaz az ún. eozinofil fehérvérsejtek számának emelkedésével és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma, toxikus epidermális nekrolízis (TEN) vagy Stevens Johnson szindróma (SJS), lásd még 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”).

Fontos megjegyezni, hogy a pomalidomiddal kezelt mielóma multiplexes betegeknél újabb daganattípusok alakulhatnak ki, ezért kezelőorvosának gondosan fel kell mérnie az előnyöket és kockázatokat, amikor felírja Önnek ezt a gyógyszert.

A kezelés végén az összes fel nem használt kapszulát vissza kell juttatni a gyógyszerárba.

Terhesség, fogamzásgátlás és szoptatás – információ nők és férfiak számára

A következőket az Imnovid Terhességmegelőzési Programban leírtaknak megfelelően be kell tartani. Az Imnovid-ot szedő nők nem eshetnek teherbe, a férfiak pedig nem nemzhetnek gyermeket. Erre azért van szükség, mert a pomalidomid várhatóan ártalmas a meg nem született gyermek számára. Önnek és partnerének a gyógyszer szedése során hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia.

Nők

Ne szedje az Imnovid-ot, ha Ön terhes, azt gondolja, hogy esetleg terhes vagy terhességet tervez. Erre azért van szükség, mert a gyógyszer várhatóan ártalmas a meg nem született gyermek számára. A kezelés megkezdése előtt kérdezze meg kezelőorvosát arról, hogy Ön teherbe eshet-e, még abban az esetben is, ha Ön úgy gondolja, hogy ez valószínűtlen.

Ha Ön teherbe eshet:

- hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a kezelés előtt legalább 4 héttel, a kezelés teljes ideje alatt, illetve az azt követően legalább 4 héten keresztül. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja a megfelelő fogamzásgátló módszerekről.
- kezelőorvosa minden újabb adag felírásakor meggyőződik arról, hogy Ön megértett minden szükséges óvintézkedést, amelyek a terhesség megelőzéséhez szükségesek.
- kezelőorvosa lépéseket tesz annak érdekében, hogy terhességi tesztet végezzenek Önénél minden kezelés előtt, a kezelés során legalább 4 hetente, és legalább 4 héttel a kezelés befejezése után.)

Ha Ön a prevenciók módszereire ellenére teherbe esik:

- a kezelést haladéktalanul meg kell szakítani, és értesítenie kell kezelőorvosát.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az Imnovid átjut-e az emberi anyatejbe. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat vagy szoptatni szándékozik. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja, hogy abba kell-e hagynia a szoptatást vagy folytathatja azt.

Férfiak

Az Imnovid átjut az ondóba.

- Ha az Ön partnere terhes vagy teherbe eshet, akkor Önnek a kezelés teljes ideje alatt, illetve a kezelés befejezését követő 7 napon át óvszert kell használnia.
- Ha partnere teherbe esik, amíg Ön Imnovid-ot szed, haladéktalanul értesítse kezelőorvosát. Partnerének is azonnal tájékoztatnia kell saját kezelőorvosát.

Ön nem adhat ondót vagy spermát a kezelés alatt és annak befejezését követő 7 napon át.

Véradás és vérvizsgálatok

Ön nem adhat vért a kezelés alatt és annak befejezését követő 7 napon át.

Az Imnovid-kezelés előtt és alatt Önnél rendszeresen vérvizsgálatot fognak végezni. Erre azért van szükség, mert a gyógyszer hatására csökkenhet a fertőzések elleni küzdelmet segítő vörsejtek (fehérvörsejtek) száma és a vézést gátló sejtek (vérlemezkék) száma.

Kezelőorvosa Önt vérvizsgálatra fogja küldeni:

- a kezelés előtt,
- a kezelés első 8 hete során minden héten,
- és ezután minden hónapban legalább egyszer, mindaddig, amíg Ön az Imnovid-ot szedi.

A vérvizsgálat eredményétől függően kezelőorvosa módosíthatja az Imnovid adagját vagy leállíthatja a kezelést. Kezelőorvosa az Ön általános egészségi állapota miatt is dönthet az adag módosítása vagy a kezelés leállítása mellett.

Gyermekek és serdülők

Az Imnovid alkalmazása nem javasolt gyermekek és 18 év alatti fiatalok esetében.

Egyéb gyógyszerek és az Imnovid

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy ápolóját a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert az Imnovid befolyásolhatja egyes gyógyszerek hatásmódját, bizonyos gyógyszerek pedig az Imnovid hatásmódját befolyásolhatják.

Különösen fontos, hogy szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy az ápolójának, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- bizonyos gombaellenes gyógyszerek, például a ketokonazol
- bizonyos antibiotikumok például ciprofloxacin, enoxacin
- egyes antidepresszánsok, mint például a fluvoxamin

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Egyes betegek az Imnovid szedése során fáradtságot, szédülést, ájulást, zavartságot vagy csökkent éberséget tapasztalnak. Ha Ön ezek valamelyikét észleli, ne vezessen gépjárművet és ne használjon semmilyen eszközt vagy gépet.

Az Imnovid nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Imnovid-ot?

Az Imnovid-ot mielóma multiplex kezelésében járatos orvosnak kell felírnia.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Mikor kell bevenni az Imnovid-ot más gyógyszerekkel együtt?

Imnovid bortezomibbal és dexametazonnal együtt

- A bortezomib és a dexametazon alkalmazására és hatásaira vonatkozó további információkat illetően olvassa el a bortezomibhoz, illetve a dexametazonhoz mellékelt betegtájékoztatót.
- Az Imnovid-ot, a bortezomibot és a dexametazont „kezelési ciklusokban” kell szedni. Mindegyik ciklus 21 napig (3 hétig) tart.
- Az alábbi táblázat mutatja be, hogy a 3 hetes ciklus egyes napjain mely gyógyszereket kell bevenni.
 - Minden nap nézze meg a táblázatot, és keresse ki, hogy az adott napon mely gyógyszereket kell bevennie.
 - Bizonyos napokon mindhárom gyógyszert, más napokon csak egy vagy két gyógyszert kell bevennie, és olyan napok is vannak, amikor egyiket sem.

IMN: Imnovid; **BOR:** bortezomib; **DEX:** dexametazon

1-8. ciklus

| Nap | Gyógyszer neve | | |
|-----|----------------|-----|-----|
| | IMN | BOR | DEX |
| 1. | √ | √ | √ |
| 2. | √ | | √ |
| 3. | √ | | |
| 4. | √ | √ | √ |
| 5. | √ | | √ |
| 6. | √ | | |
| 7. | √ | | |
| 8. | √ | √ | √ |
| 9. | √ | | √ |
| 10. | √ | | |
| 11. | √ | √ | √ |
| 12. | √ | | √ |
| 13. | √ | | |
| 14. | √ | | |
| 15. | | | |
| 16. | | | |
| 17. | | | |
| 18. | | | |
| 19. | | | |
| 20. | | | |
| 21. | | | |

9. és további ciklusok

| Nap | Gyógyszer neve | | |
|-----|----------------|-----|-----|
| | IMN | BOR | DEX |
| 1. | √ | √ | √ |
| 2. | √ | | √ |
| 3. | √ | | |
| 4. | √ | | |
| 5. | √ | | |
| 6. | √ | | |
| 7. | √ | | |
| 8. | √ | √ | √ |
| 9. | √ | | √ |
| 10. | √ | | |
| 11. | √ | | |
| 12. | √ | | |
| 13. | √ | | |
| 14. | √ | | |
| 15. | | | |
| 16. | | | |
| 17. | | | |
| 18. | | | |
| 19. | | | |
| 20. | | | |
| 21. | | | |

- Az egyes 3 hetes ciklusok befejezése után új ciklust kell kezdeni.

Az Imnovid alkalmazása csak dexametazonnal együtt

- A dexametazon használatával és hatásaival kapcsolatos további tájékoztatást a dexametazon betegtájékoztatójában talál.

- Az Imnovid és a dexametazon kezelés ciklusokban történik. Minden egyes ciklus 28 napos (4 hetes).
- Az alábbi táblázat mutatja be, hogy a 4 hetes ciklus egyes napjain mely gyógyszereket kell bevenni.
 - Minden nap tekintse meg a táblázatot, és keresse ki, hogy az adott napon mely gyógyszereket kell bevennie.
 - Bizonyos napokon mindkét gyógyszert, más napokon csak egy gyógyszert kell bevennie, és olyan napok is vannak, amikor egyiket sem.

IMN: Imnovid; **DEX:** dexametazon

| Nap | Gyógyszer neve | |
|-----|----------------|-----|
| | IMN | DEX |
| 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. | | |

- Az egyes 4 hetes ciklusok befejezése után új ciklust kell kezdeni.

Mennyit kell bevenni az Imnovid-ból az egyéb gyógyszerekkel együtt?

Imnovid borteptomibbal és dexametazonnal együtt

- Az Imnovid ajánlott kezdő adagja 4 mg naponta.
- A borteptomib ajánlott kezdő adagját kezelőorvosa fogja meghatározni az Ön testmagassága és testtömege alapján (1,3 mg/testfelület m²).
- A dexametazon ajánlott kezdő adagja 20 mg naponta. Ha azonban Ön 75 évesnél idősebb, az ajánlott kezdő adag 10 mg naponta.

Az Imnovid alkalmazása csak dexametazonnal

- Az Imnovid ajánlott adagja 4 mg naponta.

- A dexametazon ajánlott kezdő adagja naponta 40 mg. Ha azonban Ön 75 évesnél idősebb, az ajánlott kezdő adag 20 mg naponta.

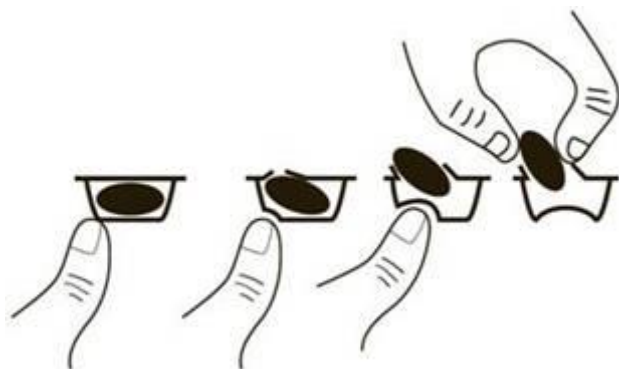
A vérvizsgálat eredménye vagy az Ön általános egészségi állapota, az esetlegesen szedett egyéb gyógyszerei (pl. ciprofloxacín, enoxacín és fluvoxamin) alapján, vagy amennyiben Önnél a kezelés során mellékhatások (különösen bőrkiütés vagy duzzanat) jelentkeznek, kezelőorvosának esetleg csökkentenie kell az Imnovid, a bortezumib vagy a dexametazon adagját, vagy le kell állítania ezek közül egy vagy több gyógyszer adását.

Amennyiben máj- vagy veseelégtelenségben szenved, kezelőorvosa különös gonddal fogja figyelemmel kísérni az állapotát, amíg ezt a gyógyszert szedi.

Hogyan kell szedni az Imnovid-ot

- Ne törje össze, ne nyissa fel, vagy rágja szét a kapszulákat! Ha a sérült Imnovid kapszulából származó por érintkezésbe kerül a bőrrel, azonnal alaposan le kell mosni szappannal és vízzel.
- Az Imnovid kapszulákat egészben, lehetőleg vízzel nyelje le.
- A kapszulákat étellel együtt vagy anélkül is beveheti.
- Az Imnovid-ot minden nap hozzávetőleg ugyanabban az időpontban kell bevenni.

A kapszula buborékcsoomagolásból történő eltávolításához a kapszulának csak az egyik végét nyomja ki a fólián keresztül. Ne nyomja meg a kapszula közepét, mert ez a kapszula törését okozhatja.



Ha Önnek veseproblémái vannak, és művesekezelésben részesül, kezelőorvosa elmondja Önnek, hogyan és mikor kell bevennie az Imnovid-et.

Az Imnovid-kezelés időtartama

Folytatnia kell a kezelési ciklusokat, amíg kezelőorvosa le nem állítja.

Ha az előírtnál több Imnovid-ot vett be

Ha az előírtnál több Imnovid-ot vett be, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy azonnal menjen kórházba. Vigye magával a gyógyszer csomagolását.

Ha elfelejtette bevenni az Imnovid-ot

Ha egy olyan napon, amikor esedékes lenne, elfelejtette bevenni az Imnovid-ot, másnap szokásos időben vegye be a következő kapszulát. Ne vegyen be több kapszulát a kihagyott előző napi Imnovid pótlása érdekében.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Hagyja abba az Imnovid szedését, és haladéktalanul forduljon kezelőorvosához, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja – Önnek sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége:

- Láz, hidegrázás, torokfájás, köhögés, szájüregi fekélyek vagy egyéb, fertőzésre utaló jel (a fertőzések elleni küzdelemben szerepet játszó fehérvérsejtek alacsonyabb száma miatt).
- Oknélküli vérzés vagy véraláfutás, beleértve az orrvérzést és a belekből vagy a gyomorból származó vérzést (a “vérlemezkének” nevezett véresejt típusra gyakorolt hatás miatt).
- Gyors légzés, gyors pulzus, láz és hidegrázás, nagyon kis mennyiségű vizelet ürítése vagy a vizeletürítés teljes hiánya, hányinger és hányás, zavartság, eszméletlenség (a vért érintő fertőzés, az úgynevezett szepszis vagy szeptikus sokk következménye).
- Súlyos, tartósan fennálló vagy véres hasmenés (esetlegesen hasfájással vagy lázzal járhat), amelyet a *Clostridium difficile* nevű baktérium okoz.
- Mellkasi fájdalom vagy a lábban jelentkező fájdalom és duzzanat, különösen az alsó lábszárban, illetve a vádliban (vérrögök okozzák).
- Légszomj (súlyos mellkasi fertőzés, a tüdő gyulladása, szívelégtelenség vagy vérrögződés következtében).
- Az arc, az ajkak, a nyelv és a torok duzzanata, ami légzési nehézséget okozhat (az allergiás reakció angioödémának nevezett súlyos fajtája miatt).
- A bőrrák bizonyos típusai (laphámsejtes karcinóma és bazálselijtes karcinóma), amelyek a bőrön jelentkező elváltozásokat vagy növedékeket okozhatnak. Ha az Imnovid szedése alatt bármilyen elváltozást észlel a bőrén, tájékoztassa erről kezelőorvosát, amint lehetséges.
- A hepatitisz B fertőzés kiújulása, ami a bőr és a szem sárga elszíneződését, a vizelet sötétbarna színét, jobb oldali hasi fájdalmat, lázat, hányingert vagy hányást okozhat. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha ezen tünetek bármelyikét észleli.

Hagyja abba az Imnovid szedését, és azonnal forduljon orvoshoz, ha a fentebb felsorolt súlyos mellékhatások bármelyikét észleli, mivel sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- légszomj (diszpnóé),
- a tüdő fertőzései (tüdőgyulladás és hörghurut),
- az orrüreg, az orrmelléküregek és a torok baktériumok vagy vírusok okozta fertőzése,
- alacsony vörösvértestszám, amely vérszegénységet, és ezáltal fáradékonyságot és gyengeséget okozhat,
- alacsony káliumszint a vérben (hipokalémia), amely gyengeséget, izomgörcsöket, izomfájdalmat, szívdobogásérzést, bizsergő érzést vagy zsibbadást, nehézlégzést és hangulatváltozásokat okozhat,
- magas vércukorszint,
- étvágytalanság,
- székrekedés, hasmenés vagy hányinger,
- hányás,
- erőtlenség,
- elalvási vagy átalvási nehézség,
- szédülés, remegés,
- izomgörcsök, izomgyengeség,
- csontfájdalom, hátfájás,
- zsibbadás, bizsergő vagy égő érzés a bőrön, valamint a kézben vagy lábban jelentkező fájdalom (perifériás szenzoros neuropátia),
- testszerte kialakuló duzzanat, a karok és lábak duzzanatát is beleértve.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- elesés,

- koponyán belüli vérzés,
- idegsérülés miatt bekövetkező csökkent mozgás- vagy érzékelési képesség a kézben, karban, lábban és alsó végtagban (perifériás szenzomotoros neuropátia),
- zsibbadás, viszketés és szurkáló érzés a bőrön (paresztézia),
- forgó érzés a fejben, melynek következtében nehezebbé válik a felállás és a normális mozgás,
- folyadékfelhalmozódás okozta duzzanat,
- csalánkiütés (urtikária),
- bőrkiütés,
- bőrviszketés,
- övsömör,
- szapora és szabálytalan szívverés (pitvarfibrilláció),
- szívroham (a karokba, nyakba, állkapocsba sugárzó mellkasi fájdalom, verejtékezés és légszomj, hányinger vagy hányás),
- mellkasi fájdalom, mellkasi fertőzés,
- emelkedett vérnyomás,
- a vörösvértestek, a fehérvérsejtek és a vérlemezkék számában egyszerre bekövetkező csökkenés (pánцитopénia), ami vérzésre és véraláfutások keletkezésére hajlamosít. Fáradtnak és gyengének érezheti magát, légszomja lehet, valamint a fertőzések kialakulása is valószínűbb.
- a limfociták (a fehérvérsejtek egyik típusa) csökkent száma (limfopénia), amelyet gyakran fertőzés okoz.
- alacsony magnéziumszint a vérben (hipomagnezémia), amely fáradékonyságot, általános gyengeséget, izomgörcsöket, ingerlékenységet okozhat, valamint a vér alacsony kalciumszintjét (hipokalcémia) eredményezheti, ami zsibbadást és a kézben, a lábban, illetve az ajkakban jelentkező bizsergő érzést, valamint izomgörcsöket, izomgyengeséget, szédülékenységet és zavartságot okozhat.
- alacsony foszfátszint a vérben (hipofoszfatémia), amely izomgyengeséget és ingerlékenységet vagy zavartságot okozhat.
- magas kalciumszint a vérben (hiperkalcémia), amely a reflexek meglassulását és a vázizmok gyengeségét okozhatja.
- a vér magas káliumszintje, ami szívritmuszavarokat okozhat,
- a vér alacsony nátriumszintje, ami fáradtságérzést és zavartságot, izomrángást, görcsöket (epilepsziás roham) vagy kómát okozhat,
- magas húgysavszint a vérben, amely köszvényt okozhat, ami az ízületi gyulladás egy formája,
- alacsony vérnyomás, ami szédülést vagy ájulást okozhat,
- influenzaszerű tünetek (influenza),
- a szájjüreg kisebbedése vagy szájszárazság,
- az ízérzésben bekövetkező változások,
- hasi fájdalom, haspuffadás,
- zavartság érzése,
- nyomott hangulat (depresszió),
- eszméletvesztés, ájulás,
- a homályos látás (szürkehályog),
- vesekárosodás,
- vizeletürítési nehézség,
- rendellenes májfunkciós teszt eredmény;
- húgyúti fertőzés, amely vizelelkor jelentkező égő érzést vagy a vizeletürítés gyakoribbá válását okozhatja.
- medencetáji fájdalom,
- testtömeg-csökkenés.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- szélütés (sztrók),
- májgyulladás (hepatitisz), amely bőrviszketést, a bőr és a szemfehérje sárga elszíneződését (sárgaság), világos színű székletet, sötét színű vizeletet és hasi fájdalmat okozhat,

- a rákos sejtek szétesése, amely mérgező vegyületek véráramba történő bejutását eredményezi (tumor lízis szindróma). Ez veseproblémákat eredményezhet.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- nagy kiterjedésű bőrkiütések, magas testhőmérséklet, nyirokcsomó-megnagyobbodás és más szervek érintettsége (eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, más néven DRESS vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma, toxikus epidermális nekrolízis vagy Stevens-Johnson-szindróma). Ha ezek a tünetek alakulnak ki Önnél, hagyja abba a pomalidomid szedését, és forduljon kezelőorvosához vagy kérjen azonnali orvosi segítséget. Lásd még 2. pont.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Imnovid-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsoomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő „EXP” után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne alkalmazza az Imnovid-ot, ha a gyógyszer csomagolása megsérült vagy már felbontották.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. A kezelés vége után minden fel nem használt gyógyszert vissza kell juttatni a gyógyszertárba. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Imnovid?

- A készítmény hatóanyaga a pomalidomid.
- Egyéb összetevők: mannitol (E421), hidegen duzzadó keményítő és nátrium-sztearil-fumarát.

Imnovid 1 mg kemény kapszula:

- 1 mg pomalidomidot tartalmaz kapszulánként.
- A kapszulahéj tartalma: zselatin, titán-dioxid (E171), indigotin (E132), és sárga vas-oxid (E172), valamint fehér és fekete jelölőfesték.
- A jelölőfesték tartalma: sellak, titán-dioxid (E171), szimetikon, propilén-glikol (E1520) és ammónium-hidroxid (E527) (fehér jelölőfesték), valamint sellak, fekete vas-oxid (E172), propilén-glikol (E1520) és ammónium-hidroxid (E527) (fekete jelölőfesték).

Imnovid 2 mg kemény kapszula:

- 2 mg pomalidomidot tartalmaz kapszulánként.
- A kapszulahéj tartalma: zselatin, titán-dioxid (E171), indigotin (E132), sárga vas-oxid (E172), eritrozín (E127), valamint fehér jelölőfesték.
- A jelölőfesték tartalma: fehér jelölőfesték - sellak, titán-dioxid (E171), szimetikon, propilén-glikol (E1520) és ammónium-hidroxid (E527).

Imnovid 3 mg kemény kapszula:

- 3 mg pomalidomidot tartalmaz kapszulánként.
- A kapszulahéj tartalma: zselatin, titán-dioxid (E171), indigotin (E132), sárga vas-oxid (E172), valamint fehér jelölőfesték.
- A jelölőfesték tartalma: fehér jelölőfesték - sellak, titán-dioxid (E171), szimetikon, propilén-glikol (E1520) és ammónium-hidroxid (E527).

Imnovid 4 mg kemény kapszula:

- 4 mg pomalidomidot tartalmaz kapszulánként.
- A kapszulahéj tartalma: zselatin, titán-dioxid (E171), indigotin (E132), brillantkék FCF (E133), valamint fehér jelölőfesték.
- A jelölőfesték tartalma: fehér jelölőfesték - sellak, titán-dioxid (E171), szimetikon, propilén-glikol (E1520) és ammónium-hidroxid (E527).

Milyen az Innovid külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Imnovid 1 mg kemény kapszula: Sötétkék átlátszatlan kapszulasapka és sárga átlátszatlan kapszulatest, "POML 1 mg" felirattal ellátva.

Imnovid 2 mg kemény kapszula: Sötétkék átlátszatlan kapszulasapka és narancssárga átlátszatlan kapszulatest, "POML 2 mg" felirattal ellátva.

Imnovid 3 mg kemény kapszula: Sötétkék átlátszatlan kapszulasapka és zöld átlátszatlan kapszulatest, "POML 3 mg" felirattal ellátva.

Imnovid 4 mg kemény kapszula: Sötétkék átlátszatlan kapszulasapka és kék átlátszatlan kapszulatest, "POML 4 mg" felirattal ellátva.

14 vagy 21 kapszulát tartalmaz csomagolásonként. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Hollandia

Gyártó

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Hollandia

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

IV. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL ÉS AZ EGYÉVES FORGALOMBA
HOZATALI VÉDELEMRE VONATKOZÓ KÉRELEMMEL KAPCSOLATBAN ELŐADOTT
KÖVETKEZTETÉSEK**

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **egyéves forgalomba hozatali védelem**

A CHMP áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatokat a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (11) bekezdésében foglaltak figyelembe vételével, és úgy véli, hogy az új terápiás javallat az eddigivel összehasonlítva jelentős klinikai előnyt biztosít, amint azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.