

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, 3-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, 1-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, 1-es méretű zselatin kemény kapszula.

Imnovid 4 mg kemény kapszula

Sötétkék, átlátszatlan kapszulasapka és kék, átlátszatlan kapszulatest fehér jelölőfestékekkel rányomatott „POML 4 mg” felirattal ellátva, 1-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 dózisszintek meghatározását pedig a 3. táblázat mutatja be alább.

2. táblázat: A pomalidomid dózismódosítására vonatkozó instrukciók^o

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 angiooedemát, az anaphylaxiás reakciót, 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).

^oA 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. ciprofloxacín, enoxacín 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 leállítása, amíg a mellékhatás 2-es súlyossági fokig vagy az alá rendeződik. Az adagolás újratekzdése az előzőnél egy dózisszinttel alacsonyabb adaggal.

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

5. táblázat: A dexametazon-dózis csökkentése

Dózisszint	75 éves és ennél 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 ennél 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, minden 28 napos ciklus 1-21. napján.

A dexametazon ajánlott adagja 40 mg naponta egyszer szájon át bevéve, minden egyes 28 napos 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 ennél fiatalabb betegek Minden egyes 28 napos ciklus 1., 8., 15. és 22. napján	75 évesnél idősebb betegek Minden egyes 28 napos ciklus 1., 8. és 15. napján
Kezdő dózis	40 mg	20 mg
-1. dózisszint	20 mg	12 mg
-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.

Különleges 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 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

Az engedélyezett javallatain kívül a pomalidomidot 4 és betöltött 18 év közötti, visszatérő vagy progresszív agydaganatban szenvedő gyermekek körében is vizsgálták, azonban a vizsgálatok eredményei nem tették lehetővé azt a következtetést, hogy az ilyen használat előnyei felülmúlják a kockázatot. A jelenleg rendelkezésre álló adatokat a 4.8, 5.1 és 5.2 pont ismerteti. 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 elfelejtí 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 buborékcsomagolásból 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 teendőket szükségességét.

A kezelést elrendelő kezelőorvosnak fogamzóképes nők esetén biztosítani 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 ondófoladék 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,
- levonorgesztreln-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 érzékenységgű terhességi tesztet kell végezni a lent leírtak szerint. Ez a követelmény vonatkozik azokra a fogamzóképes nőkre is, akik abszolút és folyamatos önmegtartóztatást 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 teszteket 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 gyógyszerárba.

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

Az egészségügyi szakembereknek és gondozóknak eldobható kesztyűt kell viselniük a buborécsomagolás, illetve a kapszula kezelésekor. A várandós vagy vélhetően várandós nőknek tilos kezelniük a buborécsomagolást vagy a kapszulát (lásd 6.6 pont).

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 teszteredmény után, a gyógyszer felírását követő 7 napon belül kell kiadni. Fogamzóképes nőknek történő gyógyszerfelírás legfeljebb 4 hétre kiterjedő kezelési időtartamra történhet és a jóváhagyott indikációkban alkalmazott adagolási rend szerint (lásd 4.2 pont), 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 vérszámcsökkenések és/vagy növekedési faktorok támogató kezelésként történő alkalmazására lehet szükségük.

Thromboemboliás események

Pomalidomid -kezelésben részesülő betegeknél – akár bortezomibbal és dexametazonnal, akár dexametazonnal történő kombinációban alkalmazták a pomalidomidot – vénás thromboemboliás események (elsősorban a mélyvénás thrombosis és a pulmonalis embolia) és artériás thromboemboliás 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 klopidoogrel) 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 erythroetikus szerek alkalmazása is növelheti a thrombotikus események, beleértve a thromboembolia kockázatát. Ezért az erythroetikus szerek vagy egyéb olyan szerek, amelyek növelhetik a thromboemboliás események kockázatát, csak óvatosan alkalmazhatóak.

Pajzsmirigybetegségek

Hypothyreosisis esetekről számoltak be. A kezelés megkezdése előtt javasolt gondoskodni a pajzsmirigyműködést befolyásoló társbetegségek optimális kontrolljáról. A kezelés megkezdésekor és a későbbiekben rendszeresen javasolt ellenőrizni a pajzsmirigyműködést.

Perifériás neuropathia

Kizárták a pomalidomiddal végzett klinikai vizsgálatokból azokat a betegeket, akiknél legalább 2-es súlyossági 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, anaphylaxiás reakciót 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 újratekinteni. 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 leállítás. A pomalidomid alkalmazását angiooedema és anaphylaxiás reakció esetén végleg le kell állítani.

Szédülés és zavartság

A pomalidomid kezelés során szédülésről és zavart tudatállapotról számoltak be. A betegeknél 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 újratekinteni.

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.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

A pomalidomid vonatkozásában beszámoltak progresszív multifokális leukoencephalopathia előfordulásáról, köztük halálos kimenetelű esetekről is. A PML előfordulását a pomalidomid-kezelés megkezdése után több hónappal vagy akár több évvel is jelentették. Az eseteket általában olyan betegeknél jelentették, akik egyidejűleg dexametazont vagy korábban más immunszuppresszív kemoterápiás kezelést kaptak. Az orvosoknak rendszeres időközönként ellenőrizniük kell a betegeket, és figyelembe kell venniük a PML lehetőségét az új keletű vagy romló neurológiai, kognitív vagy viselkedésbeli jeleket vagy tüneteket mutató betegek differenciáldiagnózisa során. A betegek figyelmét arra is fel kell hívni, hogy tájékoztassák partnerüket vagy gondozóikat a kezelésükről, mivel ők észrevehetik azokat a tüneteket, amelyeknek a beteg nincs tudatában.

A PML értékelését neurológiai vizsgálatra, az agy mágneses rezonanciás vizsgálatára, valamint az agy-gerincvelői folyadékban a JC vírus (JCV) DNS polimeráz-lánreakcióval (PCR) végzett elemzésére, vagy JCV-teszteléssel együtt végzett agybiopsziára kell alapozni. A JCV-re negatív PCR nem zárja ki a PML-t. További utánkövetés és értékelés lehet indokolt, ha nem sikerül alternatív diagnózist felállítani.

Ha felmerül a PML gyanúja, a további adagolást a PML kizárásáig fel kell függeszteni. Ha a PML-t megerősítik, a pomalidomid alkalmazását végleg abba kell hagyni.

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 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A pomalidomid hatása más gyógyszerekre

A pomalidomid várhatóan nem okoz klinikailag lényeges farmakokinetikai gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatást P450 izoenzimgátlás vagy -serkentés, illetve transzporter-gátlás 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-expozíció 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.

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 férfitelg partnerre teherbe esik, akkor javasolt a női partnert vizsgálatra és tanácsadásra a teratológiában szakképesítéssel rendelkező vagy abban tapasztalattal rendelkező szakemberhez utalni. A pomalidomid jelen van a humán ondóban. Óvintézkedésként minden pomalidomidot szedő férfitelgnek 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 estében 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 beteget 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 bortezomibbal és dexametazonnal történő kombinációban*

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

A bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott lenalidomiddal kezelt betegeknél 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 bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott pomalidomiddal kezelt betegeknél 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>	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	<p><u>Nagyon gyakori</u> Neutropenia Thrombocytopenia Leukopenia Anaemia</p> <p><u>Gyakori</u> Lázás neutropenia Lymphopenia</p>	<p><u>Nagyon gyakori</u> Neutropenia Thrombocytopenia Anaemia</p> <p><u>Gyakori</u> Lázás neutropenia Leukopenia Lymphopenia</p>

Szervrendszeri kategória / preferált terminológia	Összes gyógyszer mellékhatás/gyakoriság	3–4-es súlyossági fokú gyógyszer mellékhatások /gyakoriságuk
Anyagcsere- és táplálkozási 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 dózisu dexametazonnal együtt.

A pomalidomid és dexametazon kombinációval kezelt betegeknel 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 karján 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 parazita fertőzések	<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 basalsejtes carcinómája A bőr laphámsejtes carcinómája	<u>Nem gyakori</u> A bőr basalsejtes carcinómája A bőr laphámsejtes carcinómája
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 Beszűkülte tudatállapot Perifériás szenzoros neuropathia Szédülés Tremor	Gyakori Beszűkülte 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.

A gyakoriságok a jelenlegi irányelv szerint vannak megadva, úgymint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és nem ismert (gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

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
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Angiooedema Urticaria Nem ismert Anaphylaxiás reakció Szolid szervtranszplantatum rejectiója	Nem gyakori Angiooedema Urticaria Nem ismert Anaphylaxiás reakció
Endokrin betegségek és tünetek	Nem gyakori Hypothyreosis	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori Hyperuricaemia Nem gyakori Tumorlízis-szindróma	Gyakori Hyperuricaemia Nem gyakori Tumorlízis-szindróma
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Intracranialis vérzés Nem gyakori Cerebrovascularis történések	Nem gyakori Cerebrovascularis történések Intracranialis vérzés

Szervrendszeri kategória / preferált terminológia	Összes gyógyszer mellékhatás/gyakoriság	3–4-es súlyossági fokú gyógyszer mellékhatások /gyakoriságuk
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori Szívelégtelenség Pitvarfibrilláció Myocardialis infarctus	Gyakori Szívelégtelenség Pitvarfibrilláció Nem gyakori Myocardialis infarctus
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori Epistaxis Interstitialis tüdőbetegség	Gyakori Epistaxis Interstitialis tüdőbetegség
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 acetilszalicilsavval (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 borteptomibbal 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 borteptomib 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 borteptomib 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 angioedema, anaphylaxiás reakció 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).

Gyermekek és serdülők

A visszatérő vagy progresszív agydaganatban szenvedő gyermekek és serdülők (4 és betöltött 18 év közöttiek) körében jelentett mellékhatások összhangban voltak a pomalidomid felnőtt betegek körében megállapított biztonságossági profiljával (lásd 5.1 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 apoptosist idézi elő. A pomalidomid továbbá gátolja a lenalidomid-rezisztens myeloma multiplex sejtvonalakat, és a tumorsejtek apoptosist előidézésében a dexametazonnal szinergista hatást fejt ki a lenalidomid-érzékeny és a lenalidomid-rezisztens sejtvonalak esetében egyaránt. A pomalidomid fokozza a T-sejtek és a természetes ölüsejtek (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 dózisú 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 dózisú 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 kezeléséért.

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 dózisu 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 választékelő 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 dózisu 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.

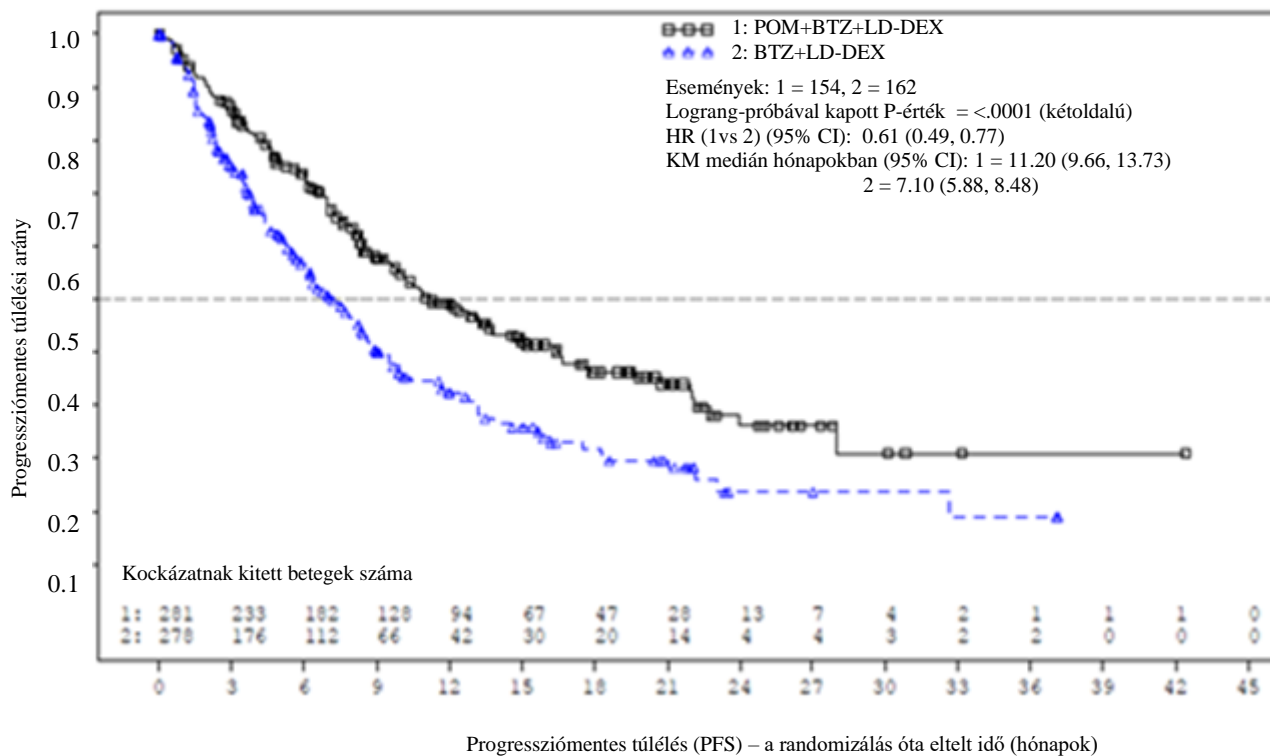
^f A p-értéket a CMH-próbával határozták meg, melynek során rétegzést alkalmaztak az életkor (<=75 év vs. >75 év), a myeloma elleni korábbi kezelések száma (1 vs. >1), valamint a szűrés időpontjában meghatározott béta-2 mikroglobulin-szint (< 3,5 mg/l vs. ≥ 3,5 mg/l, ≤ 5,5 mg/l vs. > 5,5 mg/l) szerint.

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 alkalmazásával 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 betegeknek 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 becsült 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)
Progreddiált/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.

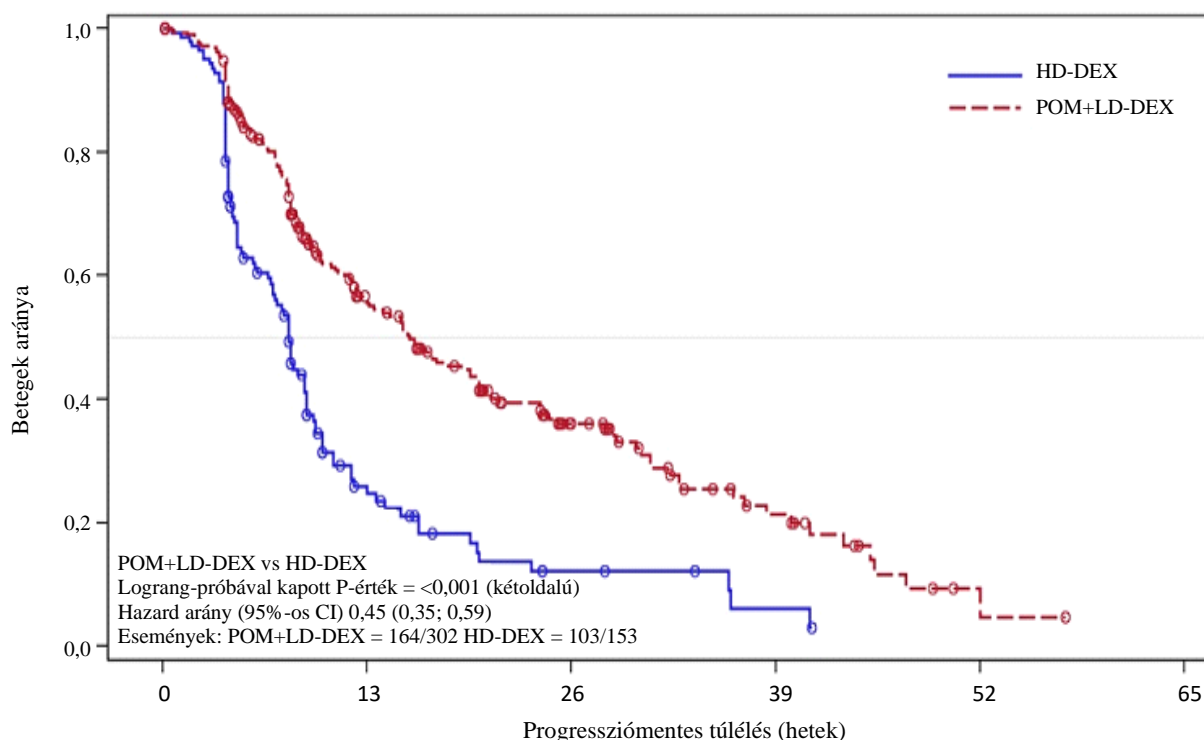
^a A medián a Kaplan-Meier-féle becslésen alapul.

^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 alkalmazottal 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 keresztezzék 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]
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 becsülhető.

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

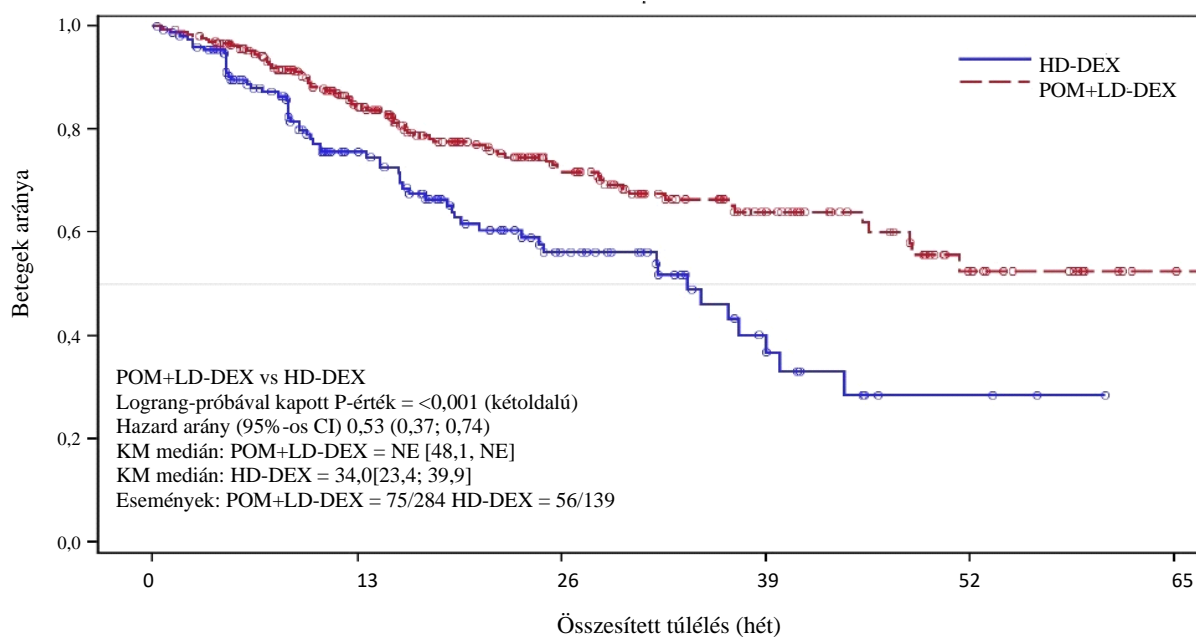
^b A medián összesített túlélés idejére vonatkozó 95%-os konfidencia-intervallum.

^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-próbán 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.

- *Gyermekek és serdülők*

Egy I. fázisú, egykaros, nyílt, dóziseszkalációs vizsgálatban a pomalidomid maximálisan tolerált dózisa (MTD) és/vagy ajánlott II. fázisú dózisa (PR2D) gyermekek és serdülők körében 2,6 mg/m²/nap értéknek bizonyult szájon át beadva egy ismételt 28 napos ciklus 1–21. napján. A határosságot nem bizonyították egy II. fázisú, multicentrikus, nyílt, párhuzamos csoportos vizsgálatban, amelyet 52, pomalidomiddal kezelt olyan 4 és betöltött 18 év közötti gyermekgyógyászati beteg körében végeztek, akik visszatérő vagy progresszív, magas fokozatú gliomában, medulloblastomában, ependymomában vagy diffúz intrinsic ponticus gliomában (DIPG) szenvednek, amelynek elsődleges helye a központi idegrendszerben található.

A II. fázisú vizsgálatban, a magas fokozatú glioma csoportban (N=19) két beteg ért el a vizsgálati protokollban meghatározott választ; egyikük részleges választ (partial response; PR), a másik beteg pedig hosszú távú stabil betegséget (stable disease; SD) ért el, ami megfelelt az objektív válasznak (objective response; OR) és 10,5%-os hosszú távú SD aránynak (95%-os CI: 1,3; 33,1). Az ependymoma csoportban (N=9) egy beteg ért el hosszú távú SD-t, ami megfelelt az OR-nek és 11%-os hosszú távú SD aránynak (95%-os CI: 0,3; 48,2). Sem a diffúz intrinsic ponticus glioma (DIPG) csoportban (N=9), sem a medulloblastoma csoportban (N=9) nem figyeltek meg megerősített OR-t vagy hosszú távú SD-t az értékelhető betegek egyikénél sem. Ebben a II. fázisú vizsgálatban az értékelt 4 párhuzamos csoport egyike sem felelt meg az objektív válasz vagy a hosszú távú stabil betegségarány elsődleges végpontjának.

A pomalidomid összesített biztonságossági profilja gyermekgyógyászati betegek körében összhangban volt a pomalidomid felnőtt betegek körében ismert biztonságossági profiljával (lásd 5.2 pont). A farmakokinetikai (PK) paramétereket az I. és II. fázisú vizsgálatok egy integrált PK elemzésében értékelték, és arra az eredményre jutottak, hogy nincs szignifikáns különbség a felnőtt betegek körében megfigyeltekhez képest (lásd 5.2 pont).

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 (V_d/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 [^{14}C]-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-glikoproteinnek 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 dózist 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 szubsztrátaival 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 hidrolitikus metabolitok a 25%-át, a változatlan formában kiválasztódott pomalidomid pedig 10%-át (2% a vizeletben és 8%-a 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 egyszeri, orális adagját követően visszatérő vagy progresszív elsődleges agydaganatban szenvedő gyermekeknél és fiatal felnőtteknél a medián t_{max} 2-4 óra volt az adag bevétele után, és a C_{max} (CV%) mértani középértéke 1,9 mg/m² dózisszinten 74,8 ng/ml (59,4%), 2,6 mg/m² dózisszinten 79,2 ng/ml (51,7%), illetve 3,4 mg/m² dózisszinten 104 ng/ml (18,3%) volt. Az AUC₀₋₂₄ és AUC_{0-inf} értékek hasonló tendenciákat követtek. A teljes expozíció körülbelül 700-800 h·ng/ml volt a 2 alacsonyabb dózisonál, és körülbelül 1200 h·ng/ml a magas dózisonál. A felezési idő körülbelül az 5–7 óra tartományba becsülhető.

Az életkor és a szteroidhasználat szerinti rétegződésnek nem voltak egyértelmű tendenciái a maximálisan tolerálható dózisonál.

Összességében az adatok azt sugallják, hogy az AUC érték közel arányosan emelkedett a pomalidomid dóziséval, míg a C_{max} érték általában az arányosnál kisebb emelkedést mutatott.

A pomalidomid farmakokinetikai tulajdonságait 1,9 mg/m²/nap és 3,4 mg/m²/nap közötti dózisok orális beadását követően vizsgálták 70, visszatérő vagy progresszív gyermekkori agydaganatban szenvedő, 4 és 20 év közötti beteg körében egy I. fázisú és II. fázisú vizsgálat integrált elemzésében. A pomalidomid koncentráció-idő profiljait megfelelően jellemezték egy 1 kompartmentes PK modellel,

elsőrendű abszorpcióval és eliminációval. A pomalidomid lineáris és időben állandó farmakokinetikát mutatott, mérsékelt variabilitással. A pomalidomid jellemző CL/F értéke 3,94 l/h, Vc/F értéke 43,0 l, Ka értéke 1,45 h⁻¹ és késlekedési idő értéke 0,454 h volt. A pomalidomid terminális eliminációs felezési ideje 7,33 óra volt. A testfelületen (body surface area; BSA) kívül egyik vizsgált kovariánsnak – beleértve az életkort és a nemet – sem volt hatása a pomalidomid farmakokinetikai tulajdonságaira. Habár a BSA statisztikailag szignifikáns kovariánsnak bizonyult a pomalidomid CL/F és Vc/F értékeire nézve, a BSA expozíciós paraméterekre gyakorolt hatása nem tekinthető klinikailag relevánsnak.

Általánosságban nincs szignifikáns különbség a pomalidomid farmakokinetikájában a gyermek és felnőtt betegek között.

Idősek

Egészséges egyének és myeloma multiplexben szenvedő betegek bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzések alapján az életkornak (19-83 év) nincs jelentős hatása a pomalidomid oralis 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 ≥ 60 ml/perc) viszonyítva. Közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (eGFR ≥ 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 dóziszú 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 depléció szövettani lelete, valamint hypocellularis csontvelő). Az immunszuppresszív 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 atrófiáját 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 immunszuppresszióknak 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 embrióvesztés 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 (nanogramm×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.

Embryofoetalis fejlődés

A pomalidomid a főbb szervek kialakulásának időszakában alkalmazva patkányoknál és nyulaknál egyaránt teratogénnek bizonyult. A patkányoknál elvégzett embryofoetalis 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 közeli adagok mellett embryofoetalis 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

veszteségben, 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 fejlődéstudicitásra 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)
Eritrozin (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.

Az egészségügyi szakembereknek és gondozóknak eldobható kesztyűt kell viselniük a buborékcsoomagolás, illetve a kapszula kezelésekor. Ezt követően a kesztyűt körültekintően kell levenni a bőrexpozíció elkerülése érdekében, majd lezárható műanyag polietilén zsákba kell helyezni és hulladékként kell kezelni a helyi előírásoknak megfelelően. Ezután pedig szappannal és vízzel

alaposan kezét kell mosni. A várandós vagy vélhetően várandós nőknek tilos kezelniük a buborékcsoomagolást vagy a kapszulát (lásd a 4.4 pontot).

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 gyógyszerértárba.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

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 gyógyszerrel 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.
Orteliuslaan 1000
3528 BD 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 (MAH) 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 információs 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 információs 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 a jóváhagyott indikációkban alkalmazott adagolási rend szerint:
 - 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 Imnovid buborékcsomagolás vagy kapszula kezelésére vonatkozó, egészségügyi szakembereknek és gondozóknak szóló útmutató
- Az egészségügyi szakember kötelezettségei a pomalidomid felírásával kapcsolatban:
 - átfogó tanácsadással kell a betegeket ellátnia.
 - 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 algoritmus,
 - 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.
- Visszaigazololó 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 betegeknek 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	Lejárati 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). 	Végleges klinikai vizsgálati jelentés: 2023. augusztus 31.
<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. 	2022. IV. negyedév

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Innovid 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.

QR kód feltüntetésére szolgáló hely

www.imnovid-eu-pil.com

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 Innovid 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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

Innovid 1 mg kemény kapszula

pomalidomid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb **Pharma EEIG**

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Innovid 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.

QR kód feltüntetésére szolgáló hely

www.imnovid-eu-pil.com

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 Innovid 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

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

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
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Innovid 2 mg kemény kapszula

pomalidomid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb **Pharma EEIG**

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Innovid 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.

QR kód feltüntetésére szolgáló hely

www.imnovid-eu-pil.com

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 Innovid 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

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

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

Innovid 3 mg kemény kapszula

pomalidomid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb **Pharma EEIG**

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Innovid 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.

QR kód feltüntetésére szolgáló hely

www.imnovid-eu-pil.com

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 Innovid 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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

Innovid 4 mg kemény kapszula

pomalidomid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb **Pharma EEIG**

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 elkezdni 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 Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét 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 vérrögződése, 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 vérrögződés 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 Önnél 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 vírust 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.

Azonnal számoljon be orvosának vagy az ellátását végző egészségügyi szakembernek, ha a kezelés alatt vagy azután bármikor: homályos látást, látásvesztést vagy kettős látást, beszédzavart, a kar vagy a láb gyengeségét, a járásában bekövetkező változást vagy egyensúlyproblémákat, hosszan tartó zsibbadást, csökkent érzékelést vagy érzéskiesést, emlékezetkiesést vagy zavartságot tapasztal. Ezek bármelyike tünete lehet a súlyos és akár halálos kimenetelű, progresszív multifokális encefalopátiának (PML) nevezett, agyat érintő betegségnek. Amennyiben a fenti tünetek fennálltak Önnél az Imnovid-kezelés előtt, a tünetekkel kapcsolatos bármilyen változásról számoljon be orvosának.

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

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 hétig, 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 Önnél minden kezelés előtt, a kezelés során legalább 4 hetente, és legalább 4 héttel a kezelés befejezése után.)

Ha Ön a prevenció módszerek ellenére teherbe esik:

- a kezelést haladéktalanul meg kell szakítania, 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 javallt 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 szójon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy az ápolójának, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- bizonyos gombaellenes gyógyszerek, például a ketokonazol
- bizonyos antibiotikumok például ciprofloxacín, enoxacín
- 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 bortezumibbal és dexametazonnal együtt

- A bortezumib és a dexametazon alkalmazására és hatásaira vonatkozó további információkat illetően olvassa el a bortezumibhoz, illetve a dexametazonhoz mellékelt betegtájékoztatót.
- Az Imnovid-ot, a bortezumibot 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.

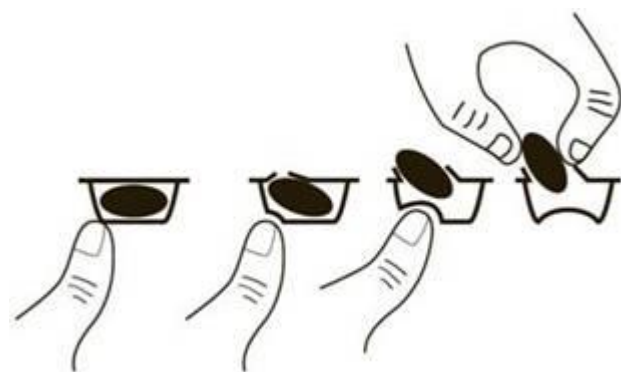
A vérvizsgálat eredménye vagy az Ön általános egészségi állapota, az esetlegesen szedett egyéb gyógyszerei (pl. ciprofloxacín, enoxacín és fluvoxamin) alapján, vagy amennyiben Önnél a kezelés során mellékhatások (különösen bőrkiütés vagy duzzanat) jelentkeznek, kezelőorvosának esetleg csökkentenie kell az Imnovid, a borteptomib 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 egészségügyi szakembereknek, gondozóknak és családtagoknak eldobható kesztyűt kell viselniük a buborécsomagolás, illetve a kapszula kezelésekor. Ezt követően a kesztyűt körültekintően kell levenni a bőrexpozíció elkerülése érdekében, majd lezárható műanyag polietilén zsákba kell helyezni és hulladékként kell kezelni a helyi előírásoknak megfelelően. Ezután pedig szappannal és vízzel alaposan kezét kell mosni. A várandós vagy vélhetően várandós nőknek tilos kezelniük a buborécsomagolást vagy a kapszulát.
- 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 buborécsomagolásból 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 “vérlémezékének” nevezett vérsajtípusra 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 szepsztikus 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).
- Légzomj (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, illetve anafilaxiás reakciónak nevezett súlyos fajtái miatt).
- A bőrrák bizonyos típusai (laphámsejtes karcinóma és bazálsejtes 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.
- Nagy kiterjedésű bőrkiütés, 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 Önél, hagyja abba a pomalidomid szedését, és forduljon kezelőorvosához vagy kérjen azonnali orvosi segítséget. Lásd még a 2. pontot.

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 (diszpnoé),
- 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,
- erőtlenység,
- 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 (pánцитопénia), 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 szájüreg kisebesedése 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 vizeléskor 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 bőrvizketést, 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.
- pajzsmirigy-alulműködés, amely a következő tünetekkel járhat: fáradtság, levertség, izomgyengeség, lassú szívritmus, testsúlygyarapodás.

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

- Átültetett szerv (pl. szív vagy máj) kilökődése.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban 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 buboréksomagoláson 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 kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerre vonatkozó részletes és naprakész információk elérhetők a külső csomagoláson található QR-kód okostelefonnal történő leolvasásával. Ugyanezen információk a következő URL-en is elérhetők: www.imnovid-eu-pil.com.

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

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a pomalidomidra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e)t (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

Tekintettel a transzplantált szervek kilökődésével kapcsolatos, szakirodalomból és spontán jelentésekből származó elérhető adatokra (ideértve a néhány esetben előforduló szoros időbeli összefüggést), és tekintettel a valószínű hatásmechanizmusra, a PRAC vezető tagállama úgy véli, hogy ok-okozati kapcsolat állapítható meg a pomalidomid és az transzplantált szervek kilökődése között. A PRAC vezető tagállama megállapította, hogy a pomalidomid tartalmú készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A pomalidomidra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a pomalidomid hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.