

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imnovid 1 mg capsule rigide  
Imnovid 2 mg capsule rigide  
Imnovid 3 mg capsule rigide  
Imnovid 4 mg capsule rigide

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Imnovid 1 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 1 mg di pomalidomide.

### Imnovid 2 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 2 mg di pomalidomide.

### Imnovid 3 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 3 mg di pomalidomide.

### Imnovid 4 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 4 mg di pomalidomide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida

### Imnovid 1 mg capsule rigide

Capsula rigida di gelatina, misura 3, con testa blu scuro opaco e corpo giallo opaco, recante la scritta "POML" con inchiostro bianco e "1 mg" con inchiostro nero.

### Imnovid 2 mg capsule rigide

Capsula rigida di gelatina, misura 1, con testa blu scuro opaco e corpo arancione opaco, recante la scritta "POML 2 mg" con inchiostro bianco.

### Imnovid 3 mg capsule rigide

Capsula rigida di gelatina, misura 1, con testa blu scuro opaco e corpo verde opaco, recante la scritta "POML 3 mg" con inchiostro bianco.

## Imnovid 4 mg capsule rigide

Capsula rigida di gelatina, misura 1, con testa blu scuro opaco e corpo blu opaco, recante la scritta "POML 4 mg" con inchiostro bianco.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Imnovid, in associazione con bortezomib e desametasone, è indicato nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia comprendente lenalidomide.

Imnovid, in associazione con desametasone, è indicato nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia deve essere iniziata e monitorata sotto la supervisione di medici esperti nel trattamento del mieloma multiplo.

Il dosaggio può essere proseguito o modificato in base ai risultati clinici e di laboratorio (vedere paragrafo 4.4).

#### Posologia

- *Pomalidomide in associazione con bortezomib e desametasone*

La dose iniziale raccomandata di Imnovid è di 4 mg per via orale una volta al giorno nei giorni da 1 a 14 di cicli ripetuti di 21 giorni.

Pomalidomide è somministrata in associazione con bortezomib e desametasone, come indicato nella Tabella 1.

La dose iniziale raccomandata di bortezomib è di 1,3 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa o sottocutanea una volta al giorno nei giorni indicati nella Tabella 1. La dose raccomandata di desametasone è di 20 mg per via orale una volta al giorno nei giorni indicati nella Tabella 1.

Il trattamento con pomalidomide in associazione con bortezomib e desametasone deve essere somministrato fino al verificarsi della progressione della malattia o di tossicità inaccettabile.

**Tabella 1. Schema posologico raccomandato per Imnovid in associazione con bortezomib e desametasone**

Ciclo 1-8	Giorno (del ciclo di 21 giorni)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomide (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	•			•				•			•										
Desametasone (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									

Dal Ciclo 9 in poi

Dal Ciclo 9 in poi	Giorno (del ciclo di 21 giorni)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomide (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	•							•													
Desametasone (20 mg) *	•	•						•	•												

\* Per i pazienti di età > 75 anni, vedere Popolazioni speciali.

Modifica della dose o sospensione del trattamento con pomalidomide

Per iniziare un nuovo ciclo di pomalidomide, la conta dei neutrofili deve essere  $\geq 1 \times 10^9/l$  e la conta piastrinica deve essere  $\geq 50 \times 10^9/l$ .

Le istruzioni riguardanti la sospensione o la riduzione della dose di pomalidomide correlate a reazioni avverse sono riportate nella Tabella 2 e i livelli di dose sono definiti nella Tabella 3:

**Tabella 2. Istruzioni per la modifica della dose di pomalidomide<sup>∞</sup>**

Tossicità	Modifica della dose
<b><u>Neutropenia*</u></b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>ANC** &lt; <math>0,5 \times 10^9/l</math> o neutropenia febbrile (febbre <math>\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}</math> e ANC &lt; <math>1 \times 10^9/l</math>).</li> </ul>	Interrompere il trattamento con pomalidomide per il resto del ciclo. Controllare i valori del CBC*** settimanalmente.
<ul style="list-style-type: none"> <li>ANC ritorna a <math>\geq 1 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Riprendere il trattamento con pomalidomide a un livello di dose inferiore rispetto alla dose precedente.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Per ogni calo successivo &lt; <math>0,5 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Interrompere il trattamento con pomalidomide.
<ul style="list-style-type: none"> <li>ANC ritorna a <math>\geq 1 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Riprendere il trattamento con pomalidomide a un livello di dose inferiore rispetto alla dose precedente.
<b><u>Trombocitopenia</u></b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Conta piastrinica &lt; <math>25 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Interrompere il trattamento con pomalidomide per il resto del ciclo. Controllare i valori del CBC*** settimanalmente.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Conta piastrinica ritorna a <math>\geq 50 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Riprendere il trattamento con pomalidomide a un livello di dose inferiore rispetto alla dose precedente.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Per ogni calo successivo &lt; <math>25 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Interrompere il trattamento con pomalidomide.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Conta piastrinica ritorna a <math>\geq 50 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Riprendere il trattamento con pomalidomide a un livello di dose inferiore rispetto alla dose precedente.
<b><u>Eruzione cutanea</u></b>	
Eruzione cutanea = Grado 2-3	Considerare l'interruzione o la sospensione della dose del trattamento con pomalidomide.

Eruzione cutanea = Grado 4 o eruzione vescicolare (comprendente angioedema, reazione anafilattica, eruzione esfoliativa o bollosa o in caso di sospetta sindrome di Stevens-Johnson (SSJ), necrolisi epidermica tossica (NET) o reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS))	Interrompere definitivamente il trattamento. (vedere paragrafo 4.4)
<b>Altro</b> Altri eventi avversi di grado $\geq 3$ correlati a pomalidomide.	Interrompere il trattamento con pomalidomide per il resto del ciclo. Al ciclo successivo, riprendere il trattamento a un livello di dose inferiore rispetto alla dose precedente (l'evento avverso deve essere risolto o avere raggiunto un grado $\leq 2$ prima di riprendere la somministrazione).

<sup>∞</sup> Le istruzioni per la modifica della dose contenute in questa tabella sono valide per pomalidomide in associazione con bortezomib e desametasone e per pomalidomide in associazione con desametasone.

\*In caso di neutropenia, il medico deve valutare la possibilità di utilizzare fattori di crescita. \*\* ANC (Absolute Neutrophil Counts) - Conta assoluta dei neutrofili; \*\*\*CBC (complete blood count) – Quadro emocromocitometrico completo.

**Tabella 3. Riduzione della dose di pomalidomide<sup>∞</sup>**

<b>Livello di dose</b>	<b>Dose di pomalidomide orale</b>
Dose iniziale	4 mg
Livello di dose -1	3 mg
Livello di dose -2	2 mg
Livello di dose -3	1 mg

<sup>∞</sup> La riduzione della dose indicata in questa tabella è valida per pomalidomide in associazione con bortezomib e desametasone e per pomalidomide in associazione con desametasone.

Se si verificano reazioni avverse dopo la riduzione della dose a 1 mg, il medicinale deve essere interrotto.

#### Potenti inibitori del CYP1A2

In caso di co-somministrazione di pomalidomide con potenti inibitori del CYP1A2 (ad es. ciprofloxacina, enoxacina e fluvoxamina), ridurre la dose di pomalidomide del 50% (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

#### Modifica della dose o sospensione del trattamento con bortezomib

Per istruzioni riguardanti la sospensione o riduzione della dose di bortezomib correlata a reazioni avverse, i medici devono consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di bortezomib.

#### Modifica della dose o sospensione del trattamento con desametasone

Le istruzioni riguardanti la sospensione o riduzione della dose di desametasone a basso dosaggio correlata a reazioni avverse sono riportate nelle Tabelle 4 e 5. Tuttavia, le decisioni in merito all'interruzione della dose o alla ripresa del trattamento sono a discrezione del medico, secondo il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

**Tabella 4. Istruzioni per la modifica della dose di desametasone**

<b>Tossicità</b>	<b>Modifica della dose</b>
Dispepsia di grado= 1-2	Mantenere la dose e trattare con antagonisti dell'istamina (H <sub>2</sub> ) o equivalenti. Ridurre la dose di un livello se i sintomi persistono.
Dispepsia di grado≥ 3	Interrompere la somministrazione fino a quando i sintomi non sono sotto controllo. Aggiungere un H <sub>2</sub> -antagonista o equivalente e riprendere il trattamento a un livello di dose inferiore rispetto alla dose precedente.
Edema di grado≥ 3	Utilizzare diuretici al bisogno e ridurre la dose di un livello.
Confusione o alterazione dell'umore di grado≥ 2	Interrompere la somministrazione fino alla risoluzione dei sintomi. Riprendere il trattamento a un livello di dose inferiore rispetto alla dose precedente.
Debolezza muscolare di grado ≥ 2	Interrompere la somministrazione fino alla riduzione della debolezza muscolare a grado ≤ 1. Riprendere il trattamento a un livello di dose inferiore rispetto alla dose precedente.
Iperglicemia di grado≥ 3	Ridurre la dose di un livello. Trattare con insulina o agenti ipoglicemizzanti orali quando necessario.
Pancreatite acuta	Interrompere il regime di trattamento con desametasone.
Altre reazioni avverse di grado ≥ 3 correlate al desametasone	Interrompere la somministrazione di desametasone fino alla riduzione della reazione avversa a grado ≤ 2. Riprendere il trattamento a un livello di dose inferiore rispetto alla dose precedente.

Se il recupero dagli eventi di tossicità si prolunga oltre 14 giorni, la dose di desametasone sarà ripresa a un livello di dose inferiore rispetto a quella precedente.

**Tabella 5. Riduzione della dose di desametasone**

<b>Livello di dose</b>	<b>≤ 75 anni di età</b>	<b>&gt; 75 anni di età</b>
	<b>Dose (Ciclo 1-8: Giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 di un ciclo di 21 giorni Ciclo ≥ 9: Giorni 1, 2, 8, 9 di un ciclo di 21 giorni)</b>	<b>Dose (Ciclo 1-8: Giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 di un ciclo di 21 giorni Ciclo ≥ 9: Giorni 1, 2, 8, 9 di un ciclo di 21 giorni)</b>
Dose iniziale	20 mg	10 mg
Livello di dose -1	12 mg	6 mg
Livello di dose -2	8 mg	4 mg

Desametasone deve essere interrotto se il paziente non è in grado di tollerare 8 mg, se ha ≤ 75 anni di età, o 4 mg, se ha > 75 anni di età.

In caso di interruzione definitiva di un componente del regime di trattamento, la continuazione del trattamento con gli altri medicinali è a discrezione del medico.

- *Pomalidomide in associazione con desametasone*

La dose iniziale raccomandata di Imnovid è di 4 mg per via orale una volta al giorno nei giorni da 1 a 21 di ogni ciclo di 28 giorni.

La dose raccomandata di desametasone è di 40 mg per via orale una volta al giorno nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo di 28 giorni.

Il trattamento con pomalidomide in associazione con desametasone deve essere somministrato fino al verificarsi della progressione della malattia o di tossicità inaccettabile.

#### Modifica della dose o sospensione del trattamento con pomalidomide

Le istruzioni riguardanti la sospensione o la riduzione della dose di pomalidomide correlate a reazioni avverse sono riportate nelle Tabelle 2 e 3.

#### Modifica della dose o sospensione del trattamento con desametasone

Le istruzioni riguardanti la modifica della dose di desametasone correlata a reazioni avverse sono riportate nella Tabella 4. Le istruzioni riguardanti la riduzione della dose di desametasone correlata a reazioni avverse sono riportate nella Tabella 6. Tuttavia, le decisioni in merito all'interruzione della dose o alla ripresa del trattamento sono a discrezione del medico, secondo il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) aggiornato.

**Tabella 6. Riduzione della dose di desametasone**

Livello di dose	≤ 75 anni di età	> 75 anni di età
	Giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo di 28 giorni	Giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo di 28 giorni
Dose iniziale	40 mg	20 mg
Livello di dose -1	20 mg	12 mg
Livello di dose -2	10 mg	8 mg

Desametasone deve essere interrotto se il paziente non è in grado di tollerare 10 mg, se ha ≤ 75 anni di età, o 8 mg, se ha > 75 anni di età.

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti anziani*

- *Pomalidomide in associazione con bortezomib e desametasone*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per pomalidomide.

Per informazioni sulla somministrazione di bortezomib in associazione con Imnovid, consultare il rispettivo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) aggiornato.

Per i pazienti di età > 75 anni, la dose iniziale di desametasone è:

- Per i Cicli da 1 a 8: 10 mg una volta al giorno nei giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 di ogni ciclo di 21 giorni
- Per i Cicli da 9 in poi: 10 mg una volta al giorno nei giorni 1, 2, 8 e 9 di ogni ciclo di 21 giorni.

- *Pomalidomide in associazione con desametasone*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per pomalidomide.

Per i pazienti di età > 75 anni, la dose iniziale di desametasone è:

- 20 mg una volta al giorno nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo di 28 giorni.

##### *Insufficienza epatica*

I pazienti con bilirubina sierica totale > 1,5 volte l'ULN (limite superiore della norma) sono stati esclusi dagli studi clinici. L'insufficienza epatica ha un effetto modesto sulla farmacocinetica di pomalidomide (vedere paragrafo 5.2). Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale di pomalidomide per i pazienti con insufficienza epatica definita in base ai criteri di Child-Pugh. Tuttavia, i pazienti con insufficienza epatica devono essere attentamente monitorati per rilevare la

comparsa di reazioni avverse e si deve procedere ad una riduzione della dose o all'interruzione di pomalidomide, se necessario.

#### *Insufficienza renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di pomalidomide per i pazienti con insufficienza renale. Nei giorni in cui è prevista emodialisi, i pazienti devono assumere la dose di pomalidomide dopo aver terminato l'emodialisi.

#### *Popolazione pediatrica*

Oltre che per le indicazioni autorizzate, pomalidomide è stata studiata nei pazienti pediatrici di età compresa tra 4 e 18 anni affetti da tumori cerebrali ricorrenti o progressivi; tuttavia, i risultati degli studi non hanno consentito di concludere che i benefici di tale uso superino i rischi. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di pomalidomide nei pazienti pediatrici di età compresa tra 0 e 17 anni per l'indicazione del mieloma multiplo.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Imnovid capsule rigide deve essere assunto per via orale ogni giorno alla stessa ora. Le capsule non devono essere aperte, spezzate o masticate (vedere paragrafo 6.6). Le capsule devono essere deglutite intere, preferibilmente con acqua, con o senza assunzione di cibo. Se il paziente dimentica di assumere una dose di pomalidomide un giorno, deve assumere la dose normale prescritta come previsto il giorno seguente. I pazienti non devono aggiustare la dose per compensare una dose dimenticata nei giorni precedenti.

Si raccomanda di fare pressione su un solo lato della capsula per estrarla dal blister, riducendo così il rischio di deformarla o romperla.

Per informazioni su altri medicinali somministrati in associazione con Imnovid, consultare il rispettivo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) aggiornato.

### **4.3 Controindicazioni**

- Gravidanza.
- Donne potenzialmente fertili, a meno che non siano rispettate tutte le condizioni del programma di prevenzione della gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Pazienti di sesso maschile non in grado di seguire o attenersi a misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo 4.4).
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Per informazioni su altri medicinali somministrati in associazione con Imnovid, consultare il rispettivo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) aggiornato.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Teratogenicità

Pomalidomide non deve essere assunta durante la gravidanza poiché è atteso un effetto teratogeno. Pomalidomide è strutturalmente correlata alla talidomide, un noto teratogeno nell'uomo che causa gravi difetti congeniti potenzialmente letali. Pomalidomide si è dimostrata teratogena sia nei ratti che nei conigli quando è stata somministrata durante il periodo dell'organogenesi principale (vedere paragrafo 5.3).



Le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza devono essere soddisfatte per tutte le pazienti, a meno che non vi siano prove certe che la paziente non è in grado di concepire.

### Criteri per stabilire che una donna non sia potenzialmente fertile

Una paziente di sesso femminile o la partner di un paziente di sesso maschile è considerata non in grado di concepire se rispetta almeno uno dei seguenti criteri:

- Età  $\geq 50$  anni e amenorrea naturale per  $\geq 1$  anno (l'amenorrea conseguente a una terapia antitumorale o durante l'allattamento non esclude la potenziale fertilità)
- Insufficienza ovarica precoce confermata da un ginecologo
- Pregressa salpingo-ovariectomia bilaterale o isterectomia
- Genotipo XY, sindrome di Turner, agenesia uterina.

### Orientamento

Pomalidomide è controindicata per le donne potenzialmente fertili a meno che non siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

- La paziente è consapevole che un rischio teratogeno per il feto è atteso
- La paziente è consapevole della necessità di adottare metodi contraccettivi efficaci, senza interruzione, almeno 4 settimane prima di iniziare il trattamento, per l'intera durata del trattamento e fino ad almeno 4 settimane dopo la fine del trattamento
- Anche in presenza di amenorrea, una paziente potenzialmente fertile deve seguire tutte le raccomandazioni per una contraccezione efficace
- La paziente deve essere in grado di attenersi a misure contraccettive efficaci
- La paziente è informata e consapevole delle conseguenze potenziali di una gravidanza e della necessità di rivolgersi immediatamente al medico se esista il rischio di una gravidanza
- La paziente è consapevole della necessità di iniziare il trattamento non appena le venga dispensata pomalidomide, a seguito di un test di gravidanza negativo
- La paziente è consapevole della necessità e accetta di sottoporsi a test di gravidanza almeno ogni 4 settimane, ad eccezione dei casi di confermata sterilizzazione tramite legatura delle tube
- La paziente dichiara di essere consapevole dei rischi e delle precauzioni necessarie associate all'uso di pomalidomide

In caso di donne potenzialmente fertili, il medico deve assicurarsi che:

- La paziente soddisfi i requisiti del Programma di Prevenzione della Gravidanza, compresa la conferma che la paziente abbia un adeguato livello di comprensione
- La paziente abbia accettato le condizioni menzionate in precedenza.

Per quanto riguarda i pazienti di sesso maschile che assumono pomalidomide, studi farmacocinetici hanno dimostrato che pomalidomide è presente nel liquido seminale umano durante il trattamento. Per precauzione e prendendo in considerazione le popolazioni speciali di pazienti con un tempo di eliminazione potenzialmente prolungato come ad esempio i pazienti con alterazione della funzionalità epatica, tutti i pazienti di sesso maschile che assumono pomalidomide devono soddisfare le seguenti condizioni:

- Il paziente è consapevole del rischio teratogeno atteso in caso di attività sessuale con una donna in stato di gravidanza o potenzialmente fertile.
- Il paziente è consapevole della necessità di utilizzare profilattici in caso di attività sessuale con una donna in stato di gravidanza o potenzialmente fertile che non adotta misure contraccettive efficaci, durante la durata del trattamento, durante la sospensione della dose e per 7 giorni dopo la sospensione della dose e/o l'interruzione del trattamento. Ciò comprende i pazienti di sesso maschile vasectomizzati che devono utilizzare profilattici in caso di attività sessuale con una donna in stato di gravidanza o potenzialmente fertile, in quanto il liquido seminale potrebbe contenere pomalidomide anche in assenza di spermatozoi.
- Il paziente è consapevole della necessità, se la sua partner inizia una gravidanza mentre il paziente sta assumendo pomalidomide o 7 giorni dopo aver interrotto il trattamento con

pomalidomide, di informare immediatamente il medico curante e della raccomandazione di indirizzare la partner presso un medico specialista o esperto in teratologia per valutazione e consulenza.

### Contracezione

Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare almeno un metodo contraccettivo efficace per almeno 4 settimane prima della terapia, durante la terapia e fino ad almeno 4 settimane dopo la terapia con pomalidomide, ed anche in caso di interruzione della dose, a meno che la paziente non si impegni a osservare un'astinenza assoluta e continua, confermata mese per mese. Nel caso non sia stata già iniziata una terapia anticoncezionale efficace, la paziente deve essere indirizzata a un medico specialista, al fine di instaurare un metodo contraccettivo efficace.

Di seguito, esempi di metodi contraccettivi considerati adeguati:

- Impianto
- Sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel
- Medrossiprogestosterone acetato depot
- Sterilizzazione tubarica
- Rapporto sessuale solo con partner di sesso maschile vasectomizzato; la vasectomia deve essere confermata da due analisi negative del liquido seminale
- Pillole a base di solo progestinico per inibire l'ovulazione (ad es. desogestrel)

A causa dell'aumentato rischio di tromboembolia venosa in pazienti con mieloma multiplo che assumono pomalidomide e desametasone, è sconsigliato l'uso di contraccettivi orali di tipo combinato (vedere anche paragrafo 4.5). Se la paziente sta attualmente assumendo un contraccettivo orale di tipo combinato, deve sostituire il metodo anticoncezionale con uno di quelli sopra indicati. Il rischio di tromboembolia venosa permane per 4-6 settimane dopo la sospensione del contraccettivo orale di tipo combinato. L'efficacia di steroidi contraccettivi può ridursi durante il trattamento concomitante con desametasone (vedere paragrafo 4.5).

Gli impianti e i sistemi intrauterini a rilascio di levonorgestrel sono associati ad un aumentato rischio di infezione dal momento dell'inserimento, nonché a sanguinamento vaginale irregolare. Deve essere considerata la possibilità di una profilassi a base di antibiotici, in particolare nelle pazienti affette da neutropenia.

L'inserimento di dispositivi intrauterini a rilascio di rame è sconsigliato a causa del potenziale rischio di infezione dal momento dell'inserimento e a causa della perdita di sangue mestruale, che può avere effetti negativi sulle pazienti affette da neutropenia severa o trombocitopenia severa.

### Test di gravidanza

In accordo con la pratica locale, in pazienti potenzialmente fertili, si devono eseguire, sotto controllo medico, test di gravidanza, con una sensibilità minima di 25 mUI/ml, secondo le modalità descritte di seguito. Questo obbligo è valido anche per pazienti potenzialmente fertili che praticano astinenza assoluta e continua. Idealmente, il test di gravidanza, la prescrizione e la dispensazione del medicinale devono avvenire nello stesso giorno. Pomalidomide deve essere dispensata alle pazienti potenzialmente fertili entro 7 giorni dalla data di prescrizione.

#### *Prima di iniziare il trattamento*

Stabilito che la paziente abbia adottato un metodo contraccettivo efficace per almeno 4 settimane, deve essere eseguito un test di gravidanza sotto controllo medico durante il consulto in cui viene prescritta pomalidomide, oppure nei 3 giorni precedenti la visita dal medico. Il test deve garantire che la paziente non sia in stato di gravidanza prima di iniziare il trattamento con pomalidomide.

### *Follow-up e termine del trattamento*

Un test di gravidanza sotto controllo medico deve essere ripetuto almeno ogni 4 settimane, comprese almeno 4 settimane successive alla fine del trattamento, ad eccezione dei casi di confermata sterilizzazione tramite legatura delle tube. Questi test di gravidanza devono essere eseguiti lo stesso giorno della prescrizione medica oppure nei 3 giorni precedenti la visita del medico.

### Ulteriori precauzioni di impiego

I pazienti devono essere istruiti a non dare mai questo medicinale ad altre persone e a restituire al farmacista le capsule non utilizzate alla fine del trattamento.

I pazienti non devono donare sangue, liquido seminale o spermatozoi durante il trattamento con pomalidomide (anche durante l'interruzione della dose) e per 7 giorni dopo l'interruzione del trattamento.

Gli operatori sanitari e coloro che prestano assistenza al paziente devono indossare guanti monouso quando manipolano il blister o la capsula. Le donne in gravidanza accertata o sospetta non devono manipolare il blister o la capsula (vedere paragrafo 6.6).

### Materiale educativo, limitazioni di prescrizione e dispensazione

Per aiutare i pazienti ad evitare l'esposizione del feto a pomalidomide, il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio fornirà materiale educativo al personale medico, al fine di rafforzare le avvertenze sull'attesa teratogenicità di pomalidomide, di dare consigli sulla contraccezione prima che venga iniziata la terapia e di fornire indicazioni sulla necessità del test di gravidanza. Il medico deve informare il paziente in merito al rischio teratogeno atteso e alle rigorose misure di prevenzione della gravidanza, come specificato nel Programma di Prevenzione della Gravidanza, e fornire ai pazienti l'apposito opuscolo educativo, la scheda per i pazienti e/o strumento equivalente, in conformità al sistema di schede per i pazienti attuato a livello nazionale. Un sistema nazionale di controllo della distribuzione è stato attuato in collaborazione con ciascuna Autorità Nazionale Competente. Tale sistema prevede l'utilizzo di una scheda paziente e/o strumento equivalente per il controllo della prescrizione e/o dispensazione e per la raccolta dei dati dettagliati relativi alle indicazioni, in modo da controllare l'utilizzo *off-label* del medicinale all'interno del territorio nazionale. Idealmente, il test di gravidanza, il rilascio della prescrizione e la dispensazione del medicinale dovrebbero avvenire nello stesso giorno. Pomalidomide deve essere dispensata alle pazienti potenzialmente fertili entro 7 giorni dalla data di prescrizione e dopo l'esito negativo del test di gravidanza eseguito sotto controllo medico. Per le donne potenzialmente fertili la prescrizione può essere per una durata massima di trattamento di 4 settimane secondo i regimi posologici per le indicazioni approvate (vedere paragrafo 4.2), per tutti gli altri pazienti la durata massima della prescrizione è di 12 settimane .

### Eventi ematologici

La neutropenia è stata la reazione avversa ematologica di grado 3 o 4 più frequentemente segnalata nei pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario, seguita da anemia e trombocitopenia. I pazienti devono essere controllati per rilevare la comparsa di reazioni avverse di natura ematologica, in particolare neutropenia. I pazienti devono essere avvertiti di riferire immediatamente la comparsa di episodi febbrili. I medici devono tenere sotto osservazione i pazienti per rilevare segni di sanguinamento, tra cui epistassi, soprattutto in caso di uso concomitante di medicinali noti per aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.8). Il quadro emocromocitometrico deve essere monitorato al basale, settimanalmente per le prime 8 settimane e, successivamente, una volta al mese. Può essere necessaria una modifica della dose (vedere paragrafo 4.2). I pazienti potrebbero necessitare di una terapia di supporto con emoderivati e/o fattori di crescita.

### Eventi tromboembolici

I pazienti trattati con pomalidomide in combinazione con bortezomib e desametasone oppure in associazione con desametasone hanno sviluppato eventi tromboembolici venosi (principalmente trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) e trombotici arteriosi (infarto del miocardio ed evento cerebrovascolare). I pazienti con fattori di rischio noti per tromboembolia, compresa una precedente trombosi, devono essere monitorati attentamente. Si deve intervenire per tentare di minimizzare tutti i fattori di rischio modificabili (ad es. fumo, ipertensione e iperlipidemia). I pazienti e i medici devono essere consapevoli della necessità di prestare attenzione ai segni e ai sintomi di tromboembolia. I pazienti devono rivolgersi al medico nel caso di comparsa di sintomi quali respiro corto, dolore al torace, gonfiore agli arti inferiori o superiori. Si raccomanda una terapia anticoagulante, (ad es. acido acetilsalicilico, warfarin, eparina o clopidogrel) (salvo controindicazioni), soprattutto nei pazienti con ulteriori fattori di rischio trombotico. La decisione di adottare misure profilattiche deve essere presa dopo un'attenta valutazione dei fattori di rischio relativi ad ogni singolo paziente. Negli studi clinici, i pazienti sono stati sottoposti a terapia profilattica con acido acetilsalicilico o a terapia antitrombotica alternativa. L'uso di agenti eritropoietici comporta un rischio di eventi trombotici, incluso tromboembolia. Pertanto, gli agenti eritropoietici, così come altri agenti che possono aumentare il rischio di eventi tromboembolici, devono essere utilizzati con cautela.

### Disturbi della tiroide

Sono stati osservati casi di ipotiroidismo. Prima di iniziare il trattamento, si raccomanda un controllo ottimale delle comorbidità che influenzano la funzionalità tiroidea. Si raccomanda di monitorare la funzionalità tiroidea al basale e durante il trattamento.

### Neuropatia periferica

I pazienti con neuropatia periferica in corso di grado  $\geq 2$  sono stati esclusi dagli studi clinici con pomalidomide. Occorre usare adeguata cautela nel considerare il trattamento di tali pazienti con pomalidomide.

### Disfunzione cardiaca significativa

I pazienti con disfunzione cardiaca significativa (insufficienza cardiaca congestizia [Classe III o IV della NY Heart Association], infarto del miocardio nei 12 mesi precedenti l'inizio dello studio, angina pectoris instabile o non efficacemente controllata) sono stati esclusi dagli studi clinici con pomalidomide. Sono stati segnalati eventi cardiaci, inclusi insufficienza cardiaca congestizia, edema polmonare e fibrillazione atriale (vedere paragrafo 4.8), soprattutto in pazienti con cardiopatia preesistente o fattori di rischio cardiaco. Occorre usare adeguata cautela nel considerare il trattamento di tali pazienti con pomalidomide, incluso il monitoraggio periodico per rilevare eventuali segni o sintomi di eventi cardiaci.

### Sindrome da lisi tumorale

I pazienti a maggior rischio di sindrome da lisi tumorale sono quelli con massa tumorale elevata prima del trattamento. Si raccomanda di monitorare attentamente tali pazienti e di adottare le precauzioni appropriate.

### Secondi tumori primari

Sono stati osservati secondi tumori primari, quali neoplasie cutanee diverse dal melanoma, in pazienti trattati con pomalidomide (vedere paragrafo 4.8). I medici devono valutare attentamente i pazienti prima e durante il trattamento, utilizzando lo screening oncologico standard, e istituire il trattamento secondo le indicazioni.

### Reazioni allergiche e reazioni cutanee severe

Sono stati riportati casi di angioedema, reazione anafilattica e reazioni dermatologiche severe, incluse SSJ, NET e DRESS, associate all'uso di pomalidomide (vedere paragrafo 4.8). Chi prescrive il farmaco deve avvertire i pazienti relativamente ai segni e sintomi di queste reazioni e raccomandare ai pazienti di rivolgersi immediatamente a un medico qualora sviluppassero tali sintomi. Pomalidomide deve essere interrotto in caso di rash esfoliativo o bolloso o se si sospetta la SSJ, la NET o la DRESS, e non deve essere ripreso dopo la sospensione avvenuta a causa di queste reazioni. I pazienti che hanno avuto precedenti reazioni allergiche gravi associate a talidomide o a lenalidomide sono stati esclusi dagli studi clinici. Tali pazienti potrebbero avere un rischio più elevato di reazioni di ipersensibilità e non devono essere trattati con pomalidomide. Deve essere considerata la sospensione o l'interruzione di pomalidomide in caso rash cutaneo di grado 2 o 3. Il trattamento con pomalidomide deve essere interrotto definitivamente in caso di angioedema e reazione anafilattica.

### Capogiri e confusione

Sono stati osservati capogiri e stato confusionale con pomalidomide. I pazienti devono evitare situazioni in cui capogiri o confusione possono rappresentare un problema e non devono assumere altri medicinali che possano causare capogiri o confusione senza prima informare il medico.

### Malattia polmonare interstiziale (*Interstitial Lung Disease, ILD*)

ILD ed eventi correlati, includendo casi di polmonite, sono stati osservati con pomalidomide. Deve essere eseguita un'attenta valutazione dei pazienti con insorgenza acuta o improvviso peggioramento di sintomi polmonari preesistenti, al fine di escludere l'ILD. Pomalidomide deve essere interrotta nella fase di valutazione di questi sintomi e, in caso di conferma di ILD, deve essere istituito un trattamento appropriato. Il trattamento con pomalidomide deve essere ripreso solo dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi.

### Patologie epatiche

Nei pazienti trattati con pomalidomide sono stati osservati livelli marcatamente elevati di alanina aminotransferasi e bilirubina (vedere paragrafo 4.8). Vi sono stati inoltre casi di epatite che hanno comportato l'interruzione di pomalidomide. Si raccomanda un monitoraggio regolare della funzionalità epatica per i primi 6 mesi di trattamento con pomalidomide e successivamente in base alle indicazioni cliniche.

### Infezioni

Nei pazienti trattati con pomalidomide in associazione a desametasone, con pregressa infezione da virus dell'epatite B (HBV), è stata segnalata raramente la riattivazione dell'epatite B. Alcuni di questi casi sono progrediti in insufficienza epatica acuta, che ha comportato l'interruzione del trattamento con pomalidomide. Lo stato virale dell'epatite B deve essere stabilito prima di iniziare il trattamento con pomalidomide. Per i pazienti che risultano positivi al test per l'infezione da HBV, si raccomanda di consultare un medico esperto nel trattamento dell'epatite B. Si deve usare cautela quando pomalidomide in associazione a desametasone viene utilizzata in pazienti con pregressa infezione da HBV, inclusi i pazienti che sono anti-HBc positivi ma HBsAg negativi. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare segni e sintomi di infezione da HBV attiva durante la terapia.

### Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

Sono stati segnalati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva, compresi casi fatali, con l'uso di pomalidomide. La PML è stata segnalata da diversi mesi a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con pomalidomide. Generalmente sono stati segnalati casi in pazienti con assunzione concomitante di desametasone o trattamento precedente con altra chemioterapia immunosoppressiva. I medici devono monitorare i pazienti a intervalli regolari e considerare la PML nella diagnosi differenziale in pazienti

che presentano sintomi neurologici, segni o sintomi cognitivi o comportamentali nuovi o in peggioramento. Occorre inoltre consigliare ai pazienti di informare il loro partner o coloro che li assistono circa il trattamento a cui sono sottoposti, poiché questi potrebbero notare dei sintomi di cui il paziente non è a conoscenza.

La valutazione per la PML deve basarsi su esame neurologico, risonanza magnetica per immagini del cervello e analisi del liquido cerebrospinale per il DNA del virus JC (JCV) mediante reazione a catena della polimerasi (PCR) o biopsia cerebrale con test del JCV. Una PCR negativa per il JCV non esclude la PML. Possono essere giustificati ulteriori controlli e valutazioni se non è possibile stabilire una diagnosi alternativa.

In caso di sospetta PML, le ulteriori somministrazioni devono essere sospese fino a quando la diagnosi di PML sia stata esclusa. In caso di conferma di PML, la somministrazione di pomalidomide deve essere definitivamente interrotta.

#### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula, cioè è essenzialmente privo di sodio.

Per informazioni su altri medicinali somministrati in associazione con Imnovid, consultare il rispettivo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) aggiornato.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Effetto di pomalidomide su altri medicinali

Non si prevede che pomalidomide causi interazioni farmacocinetiche farmaco-farmaco di rilievo clinico, dovute a inibizione o induzione degli isoenzimi del P450 o a inibizione dei trasportatori, in caso di somministrazione concomitante con substrati di tali enzimi o trasportatori. Il potenziale di tali interazioni farmaco-farmaco, incluso il potenziale impatto di pomalidomide sulla farmacocinetica dei contraccettivi orali combinati, non è stato valutato dal punto di vista clinico (vedere paragrafo 4.4 Teratogenicità).

#### Effetto di altri medicinali su pomalidomide

Pomalidomide è metabolizzata in parte dal CYP1A2 e dal CYP3A4/5. È inoltre un substrato per la glicoproteina-P. La somministrazione concomitante di pomalidomide e ketoconazolo, un forte inibitore del CYP3A4/5 e della P-gp, o carbamazepina, un forte induttore del CYP3A4/5, non ha avuto un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a pomalidomide. La somministrazione concomitante di fluvoxamina, un forte inibitore del CYP1A2, e pomalidomide in presenza di ketoconazolo ha aumentato l'esposizione media a pomalidomide del 107%, con un intervallo di confidenza al 90% [da 91% a 124%], rispetto a pomalidomide più ketoconazolo. In un secondo studio per valutare l'effetto sul metabolismo di un inibitore della CYP1A2 da solo, la co-somministrazione di fluvoxamina da sola con pomalidomide ha aumentato l'esposizione media a pomalidomide del 125%, con un intervallo di confidenza al 90% [da 98% a 157%], rispetto a pomalidomide da sola. In caso di somministrazione concomitante di pomalidomide con forti inibitori del CYP1A2 (ad es. ciprofloxacina, enoxacina e fluvoxamina), ridurre la dose di pomalidomide del 50%.

#### Desametasone

La somministrazione concomitante di dosi ripetute fino a 4 mg di pomalidomide con 20-40 mg di desametasone (un debole-moderato induttore di diversi enzimi del CYP, incluso CYP3A) a pazienti con mieloma multiplo non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di pomalidomide, rispetto alla somministrazione di pomalidomide da sola.

L'effetto del desametasone su warfarin non è noto. Si consiglia un attento monitoraggio della concentrazione di warfarin durante il trattamento.

Per informazioni su altri medicinali somministrati in associazione con Imnovid, consultare il rispettivo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) aggiornato.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne potenzialmente fertili / Contraccezione negli uomini e nelle donne

Le donne potenzialmente fertili devono adottare un metodo contraccettivo efficace. In caso di gravidanza durante il trattamento con pomalidomide, la terapia deve essere sospesa e la paziente deve recarsi da un medico specialista con esperienza in teratologia che possa valutare la situazione ed esprimere un parere. In caso di gravidanza della partner di un paziente di sesso maschile che assume pomalidomide la partner deve essere informata di recarsi da un medico specialista o con esperienza in teratologia che possa valutare la situazione ed esprimere un parere. Pomalidomide è presente nel liquido seminale. Per precauzione, tutti i pazienti di sesso maschile che assumono pomalidomide devono utilizzare profilattici per l'intera durata del trattamento, durante la sospensione della dose e per 7 giorni dopo l'interruzione della terapia, qualora la propria partner sia in stato di gravidanza o potenzialmente fertile e non utilizzi alcun metodo anticoncezionale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

##### Gravidanza

È atteso un effetto teratogeno di pomalidomide nell'uomo. Pomalidomide è controindicata durante la gravidanza e nelle donne potenzialmente fertili a meno che non siano soddisfatte tutte le condizioni per la prevenzione della gravidanza, vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 4.4.

##### Allattamento

Non è noto se pomalidomide sia secreta nel latte materno umano. Pomalidomide è stata rilevata nel latte di ratto dopo somministrazione alla madre. Dato il potenziale di pomalidomide di causare reazioni avverse nei bambini allattati con latte materno, si deve decidere se sospendere l'allattamento con latte materno o l'assunzione del medicinale, tenendo conto del beneficio dell'allattamento con latte materno per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

##### Fertilità

È stato riscontrato che pomalidomide ha un impatto negativo sulla fertilità ed è teratogena negli animali. Pomalidomide ha attraversato la placenta ed è stata rilevata nel sangue fetale, dopo somministrazione a femmine di coniglio gravide, vedere paragrafo 5.3.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Pomalidomide altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Sono stati riportati affaticamento, riduzione del livello di coscienza, confusione e capogiri durante il trattamento con pomalidomide. Se si manifestano tali effetti, i pazienti devono essere avvisati di non guidare veicoli, usare macchinari o eseguire attività pericolose durante il trattamento con pomalidomide.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

- *Pomalidomide in associazione con bortezomib e desametasone*

Le patologie del sistema emolinfopoietico più comunemente segnalate sono state neutropenia (46,8%), trombocitopenia (36,7%) e anemia (28,4%). La reazione avversa segnalata con maggiore frequenza è

stata neuropatia sensitiva periferica (47,8%). Le reazioni avverse di grado 3 o 4 più comunemente segnalate sono state le patologie del sistema emolinfopoietico, incluse neutropenia (41,7%), trombocitopenia (27,3%) e anemia (14,0%). La reazione avversa grave più comunemente segnalata è stata polmonite (11,5%). Altre reazioni avverse gravi osservate comprendevano piressia (4,0%), infezione delle vie respiratorie inferiori (2,9%), embolia polmonare (2,9%), influenza (2,9%) e danno renale acuto (2,9%).

- *Pomalidomide in associazione con desametasone*

Le reazioni avverse più comunemente segnalate negli studi clinici sono state le patologie del sistema emolinfopoietico, incluse anemia (45,7%), neutropenia (45,3%) e trombocitopenia (27%); tra le patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: affaticamento (28,3%), piressia (21%) ed edema periferico (13%); e tra le infezioni ed infestazioni: polmonite (10,7%). Sono state osservate reazioni avverse di neuropatia periferica nel 12,3% dei pazienti e sono stati riportati eventi trombotici o embolici venosi (VTE) nel 3,3% dei pazienti. Le reazioni avverse di grado 3 o 4 più comunemente segnalate rientravano tra le patologie del sistema emolinfopoietico, e includevano neutropenia (41,7%), anemia (27%) e trombocitopenia (20,7%); tra le infezioni ed infestazioni: polmonite (9%); e tra le patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: affaticamento (4,7%), piressia (3%) ed edema periferico (1,3%). La reazione avversa grave più comunemente segnalata è stata la polmonite (9,3%). Altre reazioni avverse gravi osservate comprendevano neutropenia febbrile (4,0%), neutropenia (2,0%), trombocitopenia (1,7%) e reazioni avverse di VTE (1,7%).

Le reazioni avverse tendevano a comparire con maggiore frequenza entro i primi 2 cicli di trattamento con pomalidomide.

#### Elenco delle reazioni avverse

- *Pomalidomide in associazione con bortezomib e desametasone*

Nello studio randomizzato CC-4047-MM-007, 278 pazienti sono stati trattati con pomalidomide, bortezomib e desametasone (braccio Pom + Btz +Dex). Per informazioni sulla posologia, vedere paragrafo 4.2.

Le reazioni avverse osservate in pazienti trattati con pomalidomide in associazione con bortezomib e desametasone sono elencate nella Tabella 7 in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza per tutte le reazioni avverse e per le reazioni avverse di grado 3 o 4.

In conformità alla guida attuale, le frequenze per Pom + Btz +Dex (qualsiasi grado) sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) e non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).



**Tabella 7. Tutte le reazioni avverse (ADR) segnalate nello studio clinico MM-007 nei pazienti trattati con pomalidomide in associazione con bortezomib e desametasone.**

<b>Classificazione per sistemi e organi/Termini preferito</b>	<b>Tutte le reazioni avverse /Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse di grado 3-4 /Frequenza</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	<p><b><u>Molto comune</u></b>                      Polmonite                      Bronchite                      Infezione delle vie respiratorie superiori                      Infezione virale delle vie respiratorie superiori</p> <p><b><u>Comune</u></b>                      Sepsi                      Shock settico                      Colite da <i>Clostridium difficile</i>                      Infezione delle vie respiratorie inferiori                      Infezione delle vie respiratorie inferiori                      Infezione polmonare                      Influenza                      Bronchiolite                      Infezione delle vie urinarie</p>	<p><b><u>Molto comune</u></b>                      Polmonite</p> <p><b><u>Comune</u></b>                      Sepsi                      Shock settico                      Colite da <i>Clostridium difficile</i>                      Bronchite                      Infezione delle vie respiratorie superiori                      Infezione delle vie respiratorie inferiori                      Infezione delle vie respiratorie inferiori                      Infezione polmonare                      Influenza                      Bronchiolite                      Infezione delle vie urinarie</p>
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>	<p><b><u>Comune</u></b>                      Carcinoma basocellulare</p>	
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	<p><b><u>Molto comune</u></b>                      Neutropenia                      Trombocitopenia                      Leucopenia                      Anemia</p> <p><b><u>Comune</u></b>                      Neutropenia febbrile                      Linfopenia</p>	<p><b><u>Molto comune</u></b>                      Neutropenia                      Trombocitopenia                      Anemia</p> <p><b><u>Comune</u></b>                      Neutropenia febbrile                      Leucopenia                      Linfopenia</p>
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	<p><b><u>Molto comune</u></b>                      Ipokaliemia                      Iperglicemia</p> <p><b><u>Comune</u></b>                      Ipomagnesiemia                      Ipocalcemia                      Ipofosfatemia                      Iperkaliemia                      Ipercalcemia</p>	<p><b><u>Comune</u></b>                      Ipokaliemia                      Iperglicemia                      Ipomagnesiemia                      Ipocalcemia                      Ipofosfatemia                      Iperkaliemia                      Ipercalcemia</p>
<b>Disturbi psichiatrici</b>	<p><b><u>Molto comune</u></b>                      Insonnia</p> <p><b><u>Comune</u></b>                      Depressione</p>	<p><b><u>Comune</u></b>                      Depressione                      Insonnia</p>

<b>Classificazione per sistemi e organi/Termini preferito</b>	<b>Tutte le reazioni avverse /Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse di grado 3-4 /Frequenza</b>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	<b><u>Molto comune</u></b> Neuropatia sensitiva periferica Capogiro Tremore  <b><u>Comune</u></b> Sincope Neuropatia sensitivo-motoria periferica Parestesia Disgeusia	<b><u>Comune</u></b> Sincope Neuropatia sensitiva periferica Neuropatia sensitivo-motoria periferica  <b><u>Non comune</u></b> Capogiro Tremore
<b>Patologie dell'occhio</b>	<b><u>Comune</u></b> Cataratta	<b><u>Comune</u></b> Cataratta
<b>Patologie cardiache</b>	<b><u>Comune</u></b> Fibrillazione atriale	<b><u>Comune</u></b> Fibrillazione atriale
<b>Patologie vascolari</b>	<b><u>Comune</u></b> Trombosi venosa profonda Ipotensione Ipertensione	<b><u>Comune</u></b> Ipotensione Ipertensione  <b><u>Non comune</u></b> Trombosi venosa profonda
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	<b><u>Molto comune</u></b> Dispnea Tosse  <b><u>Comune</u></b> Embolia polmonare	<b><u>Comune</u></b> Embolia polmonare Dispnea
<b>Patologie gastrointestinali</b>	<b><u>Molto comune</u></b> Diarrea Vomito Nausea Costipazione  <b><u>Comune</u></b> Dolore addominale Dolore addominale superiore Stomatite Bocca secca Distensione addominale	<b><u>Comune</u></b> Diarrea Vomito Dolore addominale Costipazione  <b><u>Non comune</u></b> Dolore addominale superiore Stomatite Nausea Distensione addominale
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	<b><u>Comune</u></b> Eruzione cutanea	<b><u>Comune</u></b> Eruzione cutanea
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	<b><u>Molto comune</u></b> Debolezza muscolare Dolore dorsale  <b><u>Comune</u></b> Dolore osseo Spasmi muscolari	<b><u>Comune</u></b> Debolezza muscolare Dolore dorsale  <b><u>Non comune</u></b> Dolore osseo
<b>Patologie renali e urinarie</b>	<b><u>Comune</u></b> Danno renale acuto Danno renale cronico Ritenzione urinaria	<b><u>Comune</u></b> Danno renale acuto Danno renale cronico Ritenzione urinaria

<b>Classificazione per sistemi e organi/Termini preferito</b>	<b>Tutte le reazioni avverse /Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse di grado 3-4 /Frequenza</b>
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	<b><u>Molto comune</u></b> Affaticamento Piressia Edema periferico  <b><u>Comune</u></b> Dolore toracico non cardiaco Edema	<b><u>Comune</u></b> Affaticamento Piressia Dolore toracico non cardiaco Edema periferico Edema
<b>Esami diagnostici</b>	<b><u>Comune</u></b> Alanina amminotransferasi aumentata Peso diminuito	<b><u>Comune</u></b> Peso diminuito  <b><u>Non comune</u></b> Alanina amminotransferasi aumentata
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>	<b><u>Comune</u></b> Caduta	<b><u>Non comune</u></b> Caduta

#### Elenco delle reazioni avverse

- *Pomalidomide in associazione con desametasone*

Nello studio randomizzato CC-4047-MM-003, 302 pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario sono stati esposti a 4 mg di pomalidomide, somministrati una volta al giorno per 21 giorni di ogni ciclo di 28 giorni, in associazione con una bassa dose di desametasone una volta alla settimana.

Le reazioni avverse osservate in pazienti trattati con pomalidomide più desametasone sono elencate nella Tabella 8 di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza per tutte le reazioni avverse (ADR) e per le reazioni avverse di grado 3 o 4.

La frequenza delle reazioni avverse è quella riferita nel braccio pomalidomide più desametasone dello studio CC-4047-MM-003 (n = 302). All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi e di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. In conformità alla guida attuale, le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) e non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

**Tabella 8. ADR segnalate nello studio clinico MM-003 in pazienti trattati con pomalidomide in associazione con desametasone**

<b>Classificazione per sistemi e organi/ Termine preferito</b>	<b>Tutte le ADR/Frequenza</b>	<b>ADR di grado 3-4/Frequenza</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	<p><b><u>Molto comune</u></b> Polmonite (infezioni batteriche, virali e micotiche, incluse infezioni opportunistiche)</p> <p><b><u>Comune</u></b> Sepsi neutropenica Broncopolmonite Bronchite Infezione delle vie respiratorie Infezione delle vie respiratorie superiori Nasofaringite Herpes zoster</p>	<p><b><u>Comune</u></b> Sepsi neutropenica Polmonite (infezioni batteriche, virali e micotiche, incluse infezioni opportunistiche) Broncopolmonite Infezione delle vie respiratorie Infezione delle vie respiratorie superiori</p> <p><b><u>Non comune</u></b> Bronchite Herpes zoster</p>
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>	<p><b><u>Non comune</u></b> Carcinoma cutaneo basocellulare, carcinoma cutaneo squamocellulare</p>	<p><b><u>Non comune</u></b> Carcinoma cutaneo basocellulare, carcinoma cutaneo squamocellulare</p>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	<p><b><u>Molto comune</u></b> Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia</p> <p><b><u>Comune</u></b> Neutropenia febbrile</p>	<p><b><u>Molto comune</u></b> Neutropenia Trombocitopenia Anemia</p> <p><b><u>Comune</u></b> Neutropenia febbrile Leucopenia</p>
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	<p><b><u>Molto comune</u></b> Appetito ridotto</p> <p><b><u>Comune</u></b> Iperkaliemia Iponatriemia</p>	<p><b><u>Comune</u></b> Iperkaliemia Iponatriemia</p> <p><b><u>Non comune</u></b> Appetito ridotto</p>
<b>Disturbi psichiatrici</b>	<p><b><u>Comune</u></b> Stato confusionale</p>	<p><b><u>Comune</u></b> Stato confusionale</p>
<b>Patologie del sistema nervosa</b>	<p><b><u>Comune</u></b> Riduzione del livello di coscienza Neuropatia sensitiva periferica Capogiro Tremore</p>	<p><b><u>Comune</u></b> Riduzione del livello di coscienza</p> <p><b><u>Non comune</u></b> Neuropatia sensitiva periferica Capogiro Tremore</p>
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	<p><b><u>Comune</u></b> Vertigine</p>	<p><b><u>Comune</u></b> Vertigine</p>
<b>Patologie vascolari</b>	<p><b><u>Comune</u></b> Trombosi venosa profonda</p>	<p><b><u>Non comune</u></b> Trombosi venosa profonda</p>

<b>Classificazione per sistemi e organi/ Termine preferito</b>	<b>Tutte le ADR/Frequenza</b>	<b>ADR di grado 3–4/Frequenza</b>
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	<b><u>Molto comune</u></b> Dispnea Tosse  <b><u>Comune</u></b> Embolia polmonare	<b><u>Comune</u></b> Dispnea  <b><u>Non comune</u></b> Embolia polmonare Tosse
<b>Patologie gastrointestinali</b>	<b><u>Molto comune</u></b> Diarrea Nausea Costipazione  <b><u>Comune</u></b> Vomito Emorragia gastrointestinale	<b><u>Comune</u></b> Diarrea Vomito Costipazione  <b><u>Non comune</u></b> Nausea Emorragia gastrointestinale
<b>Patologie epatobiliari</b>	<b><u>Non comune</u></b> Iperbilirubinemia	<b><u>Non comune</u></b> Iperbilirubinemia
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	<b><u>Comune</u></b> Eruzione cutanea Prurito	<b><u>Comune</u></b> Eruzione cutanea
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	<b><u>Molto comune</u></b> Dolore osseo Spasmi muscolari	<b><u>Comune</u></b> Dolore osseo  <b><u>Non comune</u></b> Spasmi muscolari
<b>Patologie renali e urinary</b>	<b><u>Comune</u></b> Insufficienza renale Ritenzione di urina	<b><u>Comune</u></b> Insufficienza renale  <b><u>Non comune</u></b> Ritenzione di urina
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	<b><u>Comune</u></b> Dolore pelvico	<b><u>Comune</u></b> Dolore pelvico
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	<b><u>Molto comune</u></b> Affaticamento Piressia Edema periferico	<b><u>Comune</u></b> Affaticamento Piressia Edema periferico
<b>Esami diagnostici</b>	<b><u>Comune</u></b> Conta dei neutrofili diminuita Conta dei leucociti diminuita Conta delle piastrine diminuita Alanina amminotransferasi aumentata	<b><u>Comune</u></b> Conta dei neutrofili diminuita Conta dei leucociti diminuita Conta delle piastrine diminuita Alanina amminotransferasi aumentata

## Elenco delle reazioni avverse post-marketing

In aggiunta alle reazioni avverse sopra citate individuate negli studi clinici registrativi, la Tabella 9 seguente è compilata sulla base dei dati raccolti durante la vigilanza post-marketing.

In conformità alla guida attuale, le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita).

**Tabella 9. ADR segnalate nell'uso post-marketing in pazienti trattati con pomalidomide.**

<b>Classificazione per sistemi e organi/Termini preferito</b>	<b>Tutte le reazioni avverse /Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse di grado 3-4 /Frequenza</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	<u>Non nota</u> Riattivazione dell'epatite B	<u>Non nota</u> Riattivazione dell'epatite B
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	<u>Comune</u> Pancitopenia	<u>Comune</u> Pancitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	<u>Comune</u> Angioedema Orticaria <u>Non nota</u> Reazione anafilattica Rigetto di trapianto di organo solido	<u>Non comune</u> Angioedema Orticaria <u>Non nota</u> Reazione anafilattica
<b>Patologie endocrine</b>	<u>Non Comune</u> Ipotiroidismo	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	<u>Comune</u> Iperuricemia  <u>Non comune</u> Sindrome da lisi tumorale	<u>Comune</u> Iperuricemia  <u>Non comune</u> Sindrome da lisi tumorale
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	<u>Comune</u> Emorragia intracranica  <u>Non comune</u> Evento cerebrovascolare	<u>Non comune</u> Evento cerebrovascolare Emorragia intracranica
<b>Patologie cardiache</b>	<u>Comune</u> Insufficienza cardiaca Fibrillazione atriale Infarto del miocardio	<u>Comune</u> Insufficienza cardiaca Fibrillazione atriale  <u>Non comune</u> Infarto del miocardio
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	<u>Comune</u> Epistassi Malattia polmonare interstiziale	<u>Non comune</u> Epistassi Malattia polmonare interstiziale
<b>Patologie epatobiliari</b>	<u>Non comune</u> Epatite	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	<u>Non nota</u> Reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici Necrolisi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson	<u>Non nota</u> Reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici Necrolisi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson
<b>Esami diagnostici</b>	<u>Comune</u> Acido urico ematico aumentato	<u>Non comune</u> Acido urico ematico aumentato

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### *Teratogenicità*

Pomalidomide è strutturalmente correlata a talidomide, un principio attivo con noto effetto teratogeno nell'uomo, che causa gravi difetti congeniti potenzialmente letali. Pomalidomide si è dimostrata teratogena sia nei ratti che nei conigli quando è stata somministrata durante il periodo dell'organogenesi principale (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). In caso di assunzione durante la gravidanza, nella specie umana è atteso un effetto teratogeno di pomalidomide (vedere paragrafo 4.4).

### *Neutropenia e trombocitopenia*

Nei pazienti sottoposti a terapia di associazione con pomalidomide negli studi clinici, si è verificata neutropenia in una percentuale fino al 46,8% dei pazienti (41,7% di grado 3 o 4). La neutropenia non ha comportato l'interruzione del trattamento con pomalidomide in alcun paziente ed è risultata grave non di frequente.

È stata riportata neutropenia febbrile (NF) nel 3,2-6,7% dei pazienti ed è stata osservata come grave nell'1,8-4,0% dei pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Nei pazienti sottoposti a terapia di associazione con pomalidomide negli studi clinici, si è verificata trombocitopenia nel 27,0-36,7% dei pazienti. La trombocitopenia è stata di grado 3 o 4 nel 20,7-27,3% dei pazienti, ha comportato l'interruzione di pomalidomide nello 0,7% dei pazienti ed è stata grave nello 0,4-1,7% dei pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Neutropenia e trombocitopenia tendevano a comparire con maggiore frequenza entro i primi 2 cicli di trattamento con pomalidomide

### *Infezione*

La tossicità di natura non ematologica più comune è stata l'infezione.

Nei pazienti sottoposti a terapia di associazione con pomalidomide negli studi clinici, si è verificata infezione nel 55,0-80,2% dei pazienti (24,0-30,9% di grado 3 o 4).

Le infezioni delle vie respiratorie superiori e la polmonite sono state le infezioni comparse con maggiore frequenza. Infezioni fatali (grado 5) si sono verificate nel 2,7-4,0% dei pazienti. Le infezioni hanno comportato la sospensione di pomalidomide nel 2,0-2,9% dei pazienti.

### *Eventi tromboembolici*

La profilassi con acido acetilsalicilico (e altri anticoagulanti in pazienti ad alto rischio) era obbligatoria per tutti i pazienti negli studi clinici. È raccomandata la terapia anticoagulante (salvo controindicazioni) (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti sottoposti a terapia di associazione con pomalidomide negli studi clinici, si sono verificati eventi tromboembolici venosi (VTE) nel 3,3-11,5% dei pazienti (1,3-5,4% di grado 3 o 4). VTE è stata segnalata come grave nell'1,7-4,3% dei pazienti, non sono state segnalate reazioni fatali e la VTE è stata associata a interruzione di pomalidomide in una percentuale fino all'1,8% dei pazienti.

### *Neuropatia periferica*

- *Pomalidomide in associazione con bortezomib e desametasone*

I pazienti con neuropatia periferica attiva di grado  $\geq 2$  accompagnata da dolore nei 14 giorni precedenti la randomizzazione sono stati esclusi dagli studi clinici. Si è verificata neuropatia periferica nel 55,4% dei pazienti (10,8% di grado 3, 0,7% di grado 4). I tassi aggiustati per l'esposizione sono risultati paragonabili fra i bracci di trattamento. Circa il 30% dei pazienti che hanno manifestato neuropatia periferica aveva un'anamnesi positiva per neuropatia al basale. La neuropatia periferica ha comportato l'interruzione rispettivamente di bortezomib in circa il 12,9% dei pazienti, di

pomalidomide nell'1,8% e di desametasone nel 2,2-8,9% dei pazienti. Consultare anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di bortezomib.

- *Pomalidomide in associazione con desametasone*

I pazienti con neuropatia periferica attiva di grado  $\geq 2$  sono stati esclusi dagli studi clinici. Neuropatia periferica si è verificata nel 12,3% dei pazienti (1,0% di grado 3 o 4). Nessuna reazione di neuropatia periferica è stata segnalata come grave e la neuropatia periferica ha comportato l'interruzione della dose nello 0,3% dei pazienti (vedere paragrafo 4.4).

#### *Emorragia*

Alterazioni emorragiche sono state osservate con pomalidomide in particolare nei pazienti con fattori di rischio, quali assunzione di medicinali concomitanti che aumentano la predisposizione al sanguinamento. Gli eventi emorragici sono stati epistassi, emorragia intracranica ed emorragia gastrointestinale.

#### *Reazioni allergiche e gravi reazioni cutanee*

Sono stati riportati casi di angioedema, reazione anafilattica e reazioni cutanee gravi, incluse SSJ, NET e DRESS, con l'uso di pomalidomide. I pazienti con un'anamnesi precedente di rash in forma grave associata a lenalidomide o a talidomide non devono ricevere pomalidomide (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

Le reazioni avverse segnalate nei pazienti pediatrici (di età compresa tra 4 e 18 anni) affetti da tumori cerebrali ricorrenti o progressivi sono risultate coerenti con il profilo di sicurezza di pomalidomide noto nei pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Sono state studiate dosi di pomalidomide fino a 50 mg, come dose singola in volontari sani, e fino a 10 mg una volta al giorno come dose ripetuta in pazienti con mieloma multiplo, senza segnalare reazioni avverse serie correlate a sovradosaggio. In studi, è stato trovato che pomalidomide viene eliminata mediante emodialisi.

In caso di sovradosaggio, è consigliata una terapia di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, altri immunosoppressori, codice ATC: L04AX06

#### Meccanismo d'azione

Pomalidomide esplica un'attività tumoricida anti-mieloma diretta, attività immunomodulatorie e inibisce il supporto delle cellule stromali per la crescita delle cellule tumorali del mieloma multiplo. Nello specifico, pomalidomide inibisce la proliferazione e induce l'apoptosi delle cellule tumorali ematopoietiche. Inoltre, pomalidomide inibisce la proliferazione delle linee cellulari del mieloma multiplo resistenti a lenalidomide e innesca una sinergia con il desametasone, sia nelle linee cellulari sensibili a lenalidomide che in quelle resistenti a lenalidomide, per indurre l'apoptosi delle cellule



tumorali. Pomalidomide potenzia l'immunità cellulo-mediata da linfociti T e cellule natural killer (NK) e inibisce la produzione di citochine proinfiammatorie (ad es. TNF- $\alpha$  e IL-6) da parte dei monociti. Pomalidomide inibisce inoltre l'angiogenesi bloccando la migrazione e l'adesione delle cellule endoteliali.

Pomalidomide si lega direttamente alla proteina cereblon (CRBN), che fa parte di un complesso E3 ligasi comprendente la proteina DDB1 (*Deoxyribonucleic acid Damage-Binding Protein 1*), cullina 4 (CUL4) e regolatore della cullina (Roc1), ed è in grado di inibire l'auto-ubiquitinazione della CRBN all'interno del complesso. Le ubiquitina E3 ligasi sono responsabili della poli-ubiquitinazione di svariate proteine substrato e possono in parte spiegare gli effetti cellulari pleiotropici osservati nel trattamento con pomalidomide.

In presenza di pomalidomide *in vitro*, le proteine substrato Aiolos e Ikaros sono oggetto di ubiquitinazione e successiva degradazione, con conseguenti effetti citotossici e immunomodulatori diretti. *In vivo*, la terapia con pomalidomide ha prodotto una riduzione dei livelli di Ikaros nei pazienti affetti da mieloma multiplo refrattario a lenalidomide.

### Efficacia e sicurezza clinica

- *Pomalidomide in associazione con bortezomib e desametasone*

L'efficacia e la sicurezza di pomalidomide in associazione con bortezomib e desametasone a basso dosaggio (Pom + Btz + LD-Dex) sono state confrontate con bortezomib e desametasone a basso dosaggio (Btz + LD-Dex) in uno studio di fase III multicentrico, randomizzato, in aperto (CC-4047-MM-007), in pazienti adulti affetti da mieloma multiplo sottoposti ad almeno un precedente regime di trattamento comprendente lenalidomide e che hanno dimostrato una progressione della malattia durante o dopo l'ultima terapia. Nello studio sono stati arruolati in totale 559 pazienti: 281 nel braccio Pom + Btz + LD-Dex e 278 nel braccio Btz + LD-Dex. Il 54% dei pazienti era di sesso maschile, con un'età mediana della popolazione complessiva di 68 anni (min., max: 27, 89 anni). Circa il 70% dei pazienti era refrattario a lenalidomide (71,2% nel braccio Pom + Btz +LD-Dex, 68,7% nel braccio Btz + LD-Dex). Circa il 40% dei pazienti era alla prima recidiva e circa il 73% dei pazienti aveva ricevuto bortezomib come trattamento precedente.

Ai pazienti del braccio Pom + Btz + LD-Dex sono stati somministrati 4 mg di pomalidomide per via orale nei giorni da 1 a 14 di ogni ciclo di 21 giorni. Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup>/dose) è stato somministrato ai pazienti in entrambi i bracci dello studio i Giorni 1, 4, 8 e 11 di un ciclo di 21 giorni, per i Cicli da 1 a 8; e i Giorni 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni per i Cicli da 9 in poi. Desametasone a basso dosaggio (20 mg/die [ $\leq$  75 anni di età] o 10 mg/die [ $>$  75 anni di età]) è stato somministrato ai pazienti in entrambi i bracci dello studio i Giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 di un ciclo di 21 giorni, per i Cicli da 1 a 8; e i Giorni 1, 2, 8 e 9 di ciascun ciclo successivo di 21 giorni per i Cicli da 9 in poi. Le dosi sono state ridotte e il trattamento è stato temporaneamente sospeso o interrotto, come necessario per gestire la tossicità (vedere paragrafo 4.2).

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (*Progression Free Survival*, PFS), valutata da un comitato di valutazione della risposta indipendente (*Independent Response Adjudication Committee*, IRAC) secondo i criteri del gruppo internazionale di lavoro sul mieloma (*International Myeloma Working Group*, IMWG) utilizzando la popolazione intention-to-treat (ITT). Dopo un follow-up mediano di 15,9 mesi, il tempo mediano di PFS è stato di 11,20 mesi (CI al 95%: 9,66; 13,73) nel braccio Pom + Btz + LD-Dex. Nel braccio Btz + LD-Dex, il tempo mediano di PFS è stato di 7,1 mesi (CI al 95%: 5,88; 8,48).

Il riassunto dei dati di efficacia globali è presentato nella Tabella 10, utilizzando la data di cut-off del 26 ottobre 2017. La curva di Kaplan-Meier di PFS per la popolazione ITT è riportata nella Figura 1.

**Tabella 10. Riassunto dei dati di efficacia globali**

	Pom + Btz + LD-Dex (N = 281)	Btz + LD-Dex (N = 278)
<b>PFS (mesi)</b>		
Tempo mediano <sup>a</sup> (CI al 95%) <sup>b</sup>	11,20 (9,66, 13,73)	7,10 (5,88, 8,48)
HR <sup>c</sup> (CI al 95%), valore p <sup>d</sup>	0,61 (0,49, 0,77), < 0,0001	
<b>ORR, n (%)</b>	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 (CI al 95%) <sup>e</sup> , valore p <sup>f</sup>	5,02 (3,35, 7,52), < 0,001	
<b>DoR (mesi)</b>		
Tempo mediano <sup>a</sup> (CI al 95%) <sup>b</sup>	13,7 (10,94, 18,10)	10,94 (8,11, 14,78)
HR <sup>c</sup> (CI al 95%)	0,76 (0,56, 1,02)	

Btz = bortezomib; CI = intervallo di confidenza; CR = risposta completa; DoR = durata della risposta; HR = hazard ratio; LD-Dex = desametasone a basso dosaggio; OR = odds ratio; ORR = tasso di risposta globale; PFS = sopravvivenza libera da progressione; POM = pomalidomide; PR = risposta parziale; sCR = risposta completa stringente; VGPR = ottima risposta parziale.

<sup>a</sup> La mediana si basa sulla stima di Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> CI al 95% riguardo alla mediana.

<sup>c</sup> Basato sul modello dei rischi proporzionali di Cox.

<sup>d</sup> Il valore p si basa su un log rank test non stratificato.

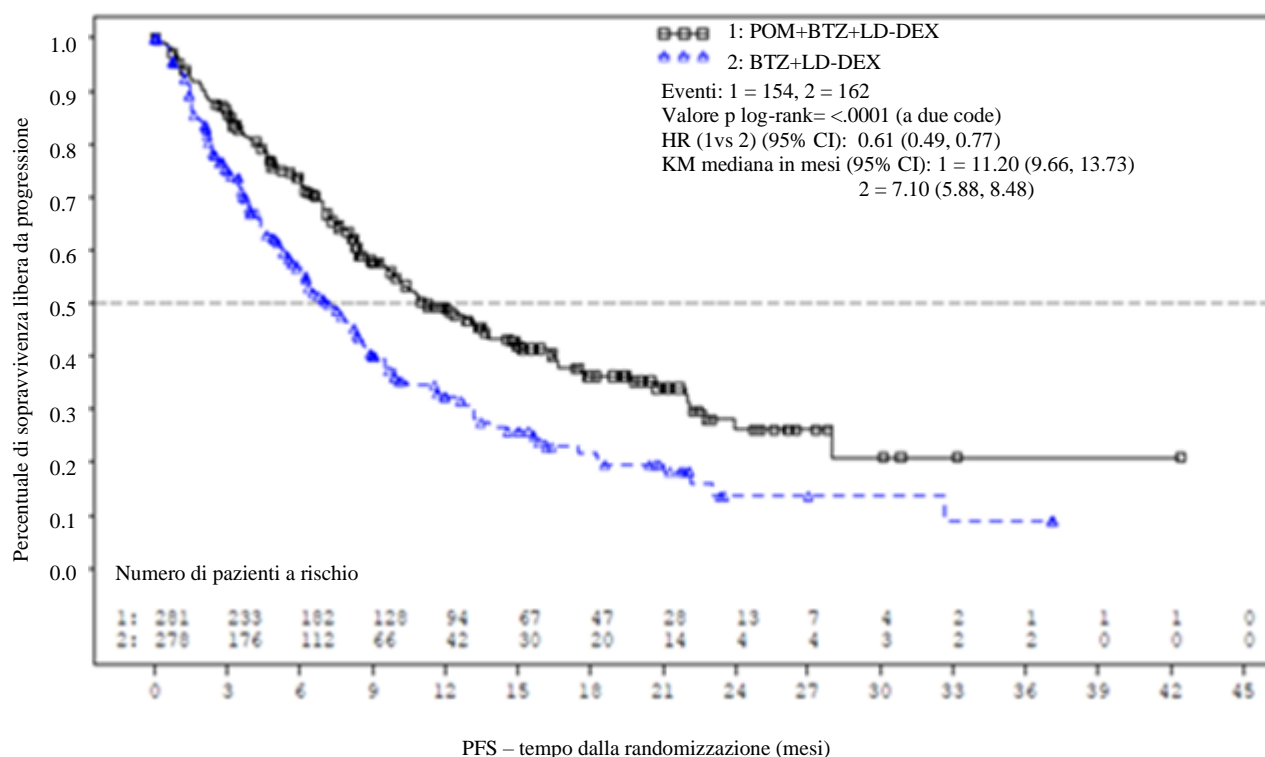
<sup>e</sup> L'odds ratio si riferisce a Pom + Btz + LD-Dex: Btz + LD-Dex.

<sup>f</sup> Il valore p si basa su un test CMH, stratificato per età (<= 75 vs > 75), numero di regimi anti-mieloma precedenti (1 vs > 1) e beta 2-microglobulina allo screening (< 3,5 mg/l vs ≥ 3,5 mg/L, ≤ 5,5 mg/L vs > 5,5 mg/L).

La durata mediana del trattamento è stata di 8,8 mesi (12 cicli di trattamento) nel braccio Pom + Btz + LD-Dex e di 4,9 mesi (7 cicli di trattamento) nel braccio Btz + LD-Dex.

Il vantaggio in termini di PFS è stato più marcato nei pazienti sottoposti a una sola linea di terapia precedente. Nei pazienti sottoposti a 1 linea di terapia anti-mieloma precedente, il tempo di PFS mediano è stato di 20,73 mesi (CI al 95%: 15,11, 27,99) nel braccio Pom + Btz + LD-Dex e di 11,63 mesi (CI al 95%: 7,52, 15,74) nel braccio Btz + LD-Dex. Una riduzione del rischio del 46% è stata osservata nel trattamento con Pom + Btz + LD-Dex (HR = 0,54, CI al 95%: 0,36, 0,82).

**Figura 1. Sopravvivenza libera da progressione basata sulla valutazione della risposta dell'IRAC mediante i criteri IMWG (log-rank test stratificato) (popolazione ITT)**



Cut-off dei dati: 26 ott. 2017

Secondo un'analisi ad interim per la sopravvivenza globale (OS), usando un cut-off al 15 settembre 2018 (periodo di follow up mediano di 26,2 mesi) il tempo di OS mediano dalle stime di Kaplan-Meier era di 40,5 mesi nel braccio Pom+Btz+LD-Dex e 30,5 mesi nel braccio Btz+LD-Dex; HR=0,91, CI al 95%: 0,70, 1,18, con un tasso di eventi globali del 43,3%.

- *Pomalidomide in associazione con desametasone*

L'efficacia e la sicurezza di pomalidomide in combinazione con desametasone sono state valutate in uno studio di fase III multicentrico, randomizzato, in aperto (CC-4047-MM-003), nel quale una terapia con pomalidomide più desametasone a basso dosaggio (Pom +LD-Dex) è stata confrontata con desametasone ad alto dosaggio in monoterapia (HD-Dex) in pazienti adulti affetti da mieloma multiplo recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti regimi di trattamento, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia. Nello studio sono stati arruolati in totale 455 pazienti: 302 nel braccio Pom +LD-Dex e 153 nel braccio HD-Dex. La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (59%) e di razza bianca (79%); l'età mediana della popolazione complessiva era 64 anni (min., max: 35, 87 anni).

Ai pazienti del braccio Pom +LD-Dex sono stati somministrati 4 mg di pomalidomide per via orale nei giorni da 1 a 21 di ogni ciclo di 28 giorni. LD-Dex (40 mg) è stato somministrato una volta al giorno, nei giorni 1, 8, 15 e 22 di un ciclo di 28 giorni. Per il braccio HD Dex, desametasone (40 mg) è stato somministrato una volta al giorno, nei giorni da 1 a 4, da 9 a 12 e da 17 a 20 di un ciclo di 28 giorni. I pazienti di età > 75 anni hanno iniziato il trattamento con 20 mg di desametasone. Il trattamento è continuato fino alla comparsa di progressione della malattia nei pazienti.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione, secondo i criteri del gruppo internazionale di lavoro sul mieloma (*International Myeloma Working Group, IMWG*). Per la popolazione intention-to-treat (ITT), il tempo mediano di PFS, valutato da un *Independent Review Adjudication Committee (IRAC)* sulla base dei criteri IMWG, è stato di 15,7 settimane (CI al 95%: 13,0; 20,1) nel braccio Pom + LD-Dex; il tasso di PFS a 26 settimane stimato è stato del 35,99% ( $\pm$

3,46%). Nel braccio HD-Dex, il tempo mediano di PFS è stato di 8,0 settimane (CI al 95%: 7,0; 9,0); il tasso di PFS a 26 settimane stimato è stato del 12,15% ( $\pm$  3,63%).

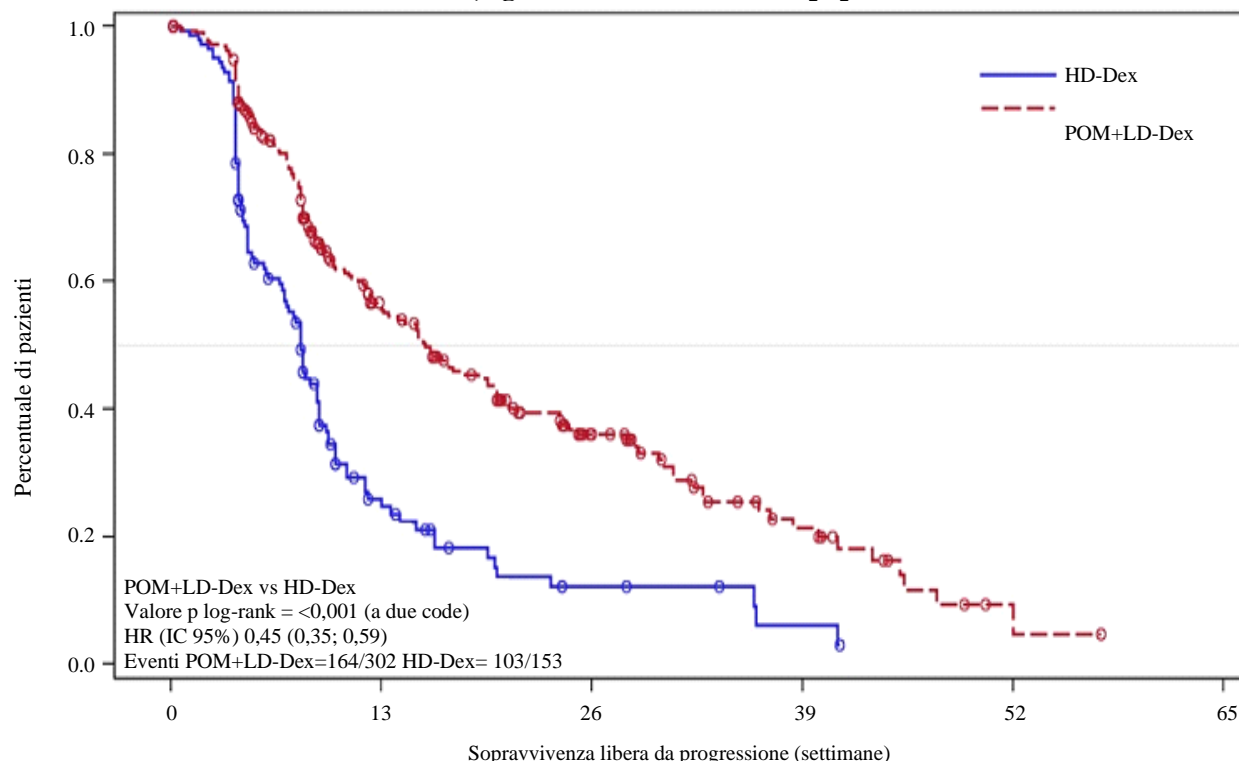
La PFS è stata valutata in diversi importanti sottogruppi: sesso, razza, stato di validità ECOG, fattori di stratificazione (età, popolazione di malattia, terapie anti-mieloma precedenti [2, >2]), parametri selezionati di significatività prognostica (livello di beta 2-microglobulina al basale, livelli di albumina al basale, insufficienza renale al basale e rischio citogenetico) ed esposizione e refrattarietà a terapie anti-mieloma precedenti. Indipendentemente dal sottogruppo valutato, la PFS è risultata in genere coerente con quella osservata nella popolazione ITT per entrambi i gruppi di trattamento.

I risultati di PFS sono riassunti nella Tabella 11 per la popolazione ITT. La curva di Kaplan-Meier di PFS per la popolazione ITT è riportata nella Figura 2.

**Tabella 11. Tempo di sopravvivenza libera da progressione valutato dall'IRAC sulla base dei criteri IMWG (log-rank test stratificato) (popolazione ITT)**

	<b>POM+LD Dex</b>	<b>HD Dex</b>
	<b>(N=302)</b>	<b>(N=153)</b>
Sopravvivenza libera da progressione (PFS), n	302 (100,0)	153 (100,0)
Troncati (censored), n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Progressione/Decesso, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Tempo di sopravvivenza libera da progressione (settimane)		
Mediana <sup>a</sup>	15,7	8,0
CI a due code al 95% <sup>b</sup>	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
<i>Hazard Ratio</i> (Pom+LD-Dex:HD-Dex) CI a due code al 95% <sup>c</sup>	0,45 [0,35; 0,59]	
Valore p a due code derivato da log-rank test <sup>d</sup>	<0,001	
Nota: CI = Intervallo di confidenza; IRAC = Independent Review Adjudication Committee; NS = Non stimabile. <sup>a</sup> La mediana si basa sulla stima di Kaplan-Meier. <sup>b</sup> Intervallo di confidenza al 95% riguardo al tempo mediano di sopravvivenza libera da progressione. <sup>c</sup> Basato sul modello dei rischi proporzionali di Cox con confronto delle funzioni di rischio associate ai gruppi di trattamento, stratificato per età ( $\leq 75$ vs. $>75$ ), popolazione di malattia (refrattaria sia a lenalidomide che a bortezomib vs. non refrattaria a nessuna delle sostanze attive), numero di terapie anti-mieloma precedenti ( $=2$ vs. $>2$ ). <sup>d</sup> Il valore p si basa su un log rank test stratificato con gli stessi fattori di stratificazione del modello di Cox sopra citato. Cut-off dei dati: 7 sett. 2012		

**Figura 2. Sopravvivenza libera da progressione basata sulla valutazione della risposta dell'IRAC mediante i criteri IMWG (log-rank test stratificato) (popolazione ITT)**



Cut-off dei dati: 7 sett. 2012

La sopravvivenza globale (*Overall Survival, OS*) era l'endpoint chiave secondario dello studio. In totale, 226 (74,8%) dei pazienti del braccio Pom + LD-Dex e 95 (62,1%) dei pazienti del braccio HD-Dex erano in vita alla data di cut-off (7 sett. 2012). Il tempo mediano di OS basato sulla stima di Kaplan-Meier non è stato raggiunto per il braccio Pom + LD-Dex, ma è previsto in almeno 48 settimane, che corrisponde al il limite inferiore del CI al 95%. Il tempo mediano di OS per il braccio HD-Dex è stato di 34 settimane (CI al 95%: 23,4; 39,9). Il tasso libero da eventi a un anno è stato del 52,6% ( $\pm 5,72\%$ ) per il braccio Pom + LD-Dex e del 28,4% ( $\pm 7,51\%$ ) per il braccio HD-Dex. La differenza nella OS tra i due bracci di trattamento è stata statisticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

I risultati di OS sono riassunti nella Tabella 12 per la popolazione ITT. La curva di Kaplan-Meier di OS per la popolazione ITT è riportata nella Figura 3.

Sulla base dei risultati dei due endpoint di PFS e OS, il Comitato di monitoraggio dei dati costituito per questo studio ha raccomandato il completamento dello studio e il passaggio dei pazienti del braccio HD-Dex al braccio Pom +LD -Dex.

**Tabella 12. Sopravvivenza globale: popolazione ITT**

	<b>Dati statistici</b>	<b>POM+LD-Dex (N=302)</b>	<b>HD-Dex (N=153)</b>
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Troncati (censored)	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Deceduti	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Tempo di sopravvivenza (settimane)	Mediana <sup>a</sup>	NS	34,0
	CI a due code al 95% <sup>b</sup>	[48,1, NS]	[23,4, 39,9]
<b>Hazard Ratio (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [CI a due code al 95%<sup>c</sup>]</b>		0,53 [0,37, 0,74]	
<b>Valore p a due code derivato da log-rank test<sup>d</sup></b>		<0,001	

Nota: CI = Intervallo di confidenza; NS = Non stimabile.

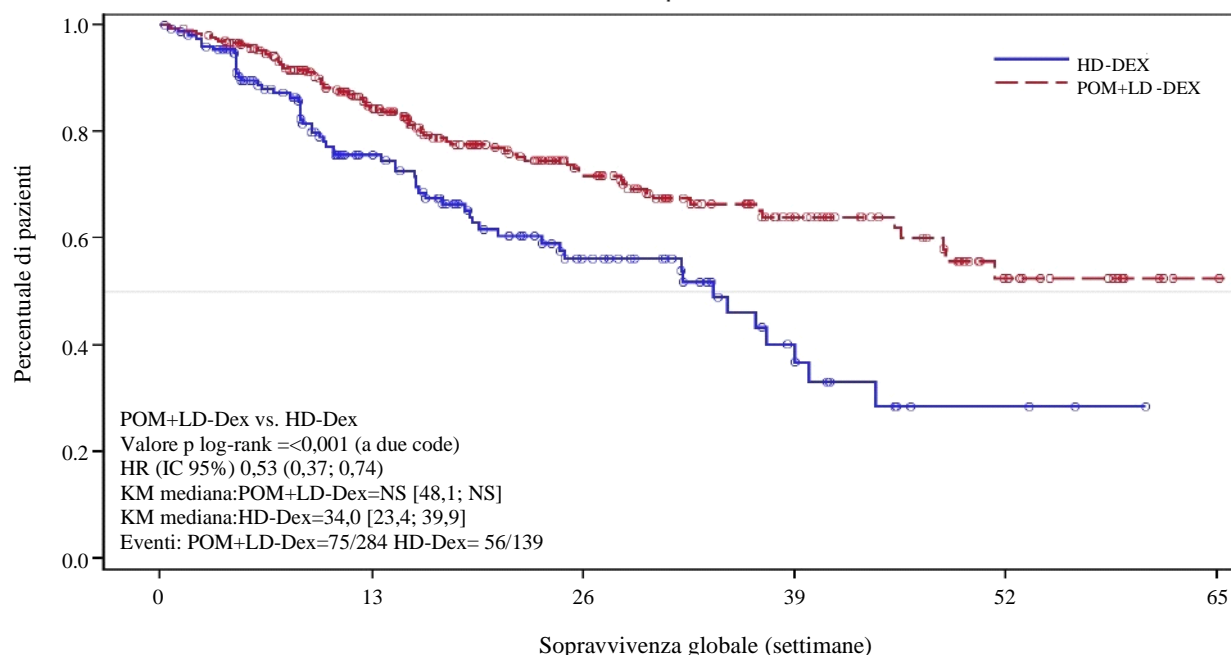
<sup>a</sup> La mediana si basa sulla stima di Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Intervallo di confidenza al 95% riguardo al tempo mediano di sopravvivenza globale.

<sup>c</sup> Basato sul modello dei rischi proporzionali di Cox con confronto delle funzioni di rischio associate ai gruppi di trattamento.

<sup>d</sup> Il valore p si basa su un log rank test non stratificato.

Cut-off dei dati: 7 sett. 2012

**Figura 3. Curva di Kaplan-Meier di sopravvivenza globale (popolazione ITT)**

cut-off: 7 sett. 2012

- *Popolazione pediatrica*

In uno studio di fase 1 a braccio singolo, in aperto, con incremento della dose, la dose massima tollerata (MTD) e/o la dose raccomandata per la fase 2 (RP2D) di pomalidomide nei pazienti pediatrici è stata stabilita essere pari a 2,6 mg/m<sup>2</sup>/die somministrata per via orale dal Giorno 1 al Giorno 21 di un ciclo ripetuto di 28 giorni.

L'efficacia non è stata dimostrata in uno studio multicentrico di fase 2, in aperto, a gruppi paralleli condotto su 52 pazienti pediatrici trattati con pomalidomide, di età compresa tra 4 e 18 anni affetti da glioma ad alto grado, medulloblastoma, ependimoma o glioma diffuso intrinseco del ponte (DIPG), ricorrenti o progressivi, con localizzazione primaria nel sistema nervoso centrale (SNC).

Nello studio di fase 2, due pazienti nel gruppo glioma ad alto grado (N=19) hanno ottenuto la risposta come definita dal protocollo; uno di questi pazienti ha ottenuto una risposta parziale (PR) e l'altro paziente ha raggiunto una malattia stabile (SD) a lungo termine, risultando in un tasso di risposta oggettiva (OR) e di SD a lungo termine pari al 10,5% (CI al 95%: 1,3; 33,1). Un paziente del gruppo ependimoma (N=9) ha registrato una SD a lungo termine risultando in un tasso di OR e SD a lungo

termine pari all'11,1% (CI al 95%: 0,3; 48,2). In nessuno dei pazienti valutabili sia nel gruppo glioma diffuso intrinseco del ponte (DIPG) (N=9) che nel gruppo medulloblastoma (N=9) è stata osservata una OR o SD a lungo termine confermata. Nessuno dei 4 gruppi paralleli valutati in questo studio di fase 2 ha soddisfatto l'endpoint primario del tasso di risposta oggettiva o di malattia stabile a lungo termine.

Il profilo di sicurezza globale di pomalidomide nei pazienti pediatrici è risultato coerente con il profilo di sicurezza noto negli adulti. I parametri farmacocinetici (PK) sono stati valutati in un'analisi PK integrata degli studi di fase 1 e fase 2 e sono risultati senza differenze significative rispetto a quanto osservato nei pazienti adulti (vedere paragrafo 5.2).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Pomalidomide viene assorbita con una concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) raggiunta in 2-3 ore ed è assorbita per almeno il 73% dopo la somministrazione di una dose orale singola. L'esposizione sistemica (AUC) di pomalidomide aumenta in modo approssimativamente lineare e proporzionale alla dose. Dopo dosi ripetute pomalidomide ha un rapporto di accumulo del 27-31% sull'AUC.

La co-somministrazione di un pasto ipercalorico e ad alto contenuto di grassi rallenta la velocità di assorbimento, con conseguente diminuzione della  $C_{max}$  plasmatica media di circa il 27%, ma ha un effetto minimo sull'entità complessiva dell'assorbimento, con una diminuzione dell'8% dell'AUC media. Pertanto, pomalidomide può essere somministrata senza considerare l'assunzione di cibo.

### Distribuzione

Pomalidomide ha un volume di distribuzione apparente ( $V_d/F$ ) medio compreso tra 62 e 138 l allo *steady state*. Pomalidomide viene distribuita nel liquido seminale dei soggetti sani a una concentrazione di circa il 67% del livello plasmatico a 4 ore dalla somministrazione (circa  $T_{max}$ ), dopo 4 giorni di somministrazione di 2 mg una volta al giorno. *In vitro* il legame degli enantiomeri di pomalidomide alle proteine nel plasma umano varia dal 12% al 44% e non è dipendente dalla concentrazione.

### Biotrasformazione

Pomalidomide è il principale componente in circolo (circa il 70% della radioattività plasmatica) *in vivo* nei soggetti sani trattati con una dose orale singola di [ $^{14}C$ ]-pomalidomide (2 mg). Non erano presenti metaboliti a >10% rispetto alla radioattività del composto progenitore o totale nel plasma.

Le principali vie metaboliche della radioattività escreta sono idrossilazione con conseguente glucuronidazione o idrolisi. *In vitro*, CYP1A2 e CYP3A4 sono stati identificati come i principali enzimi coinvolti nell'idrossilazione di pomalidomide mediata dal CYP, con ulteriori contributi di minore entità del CYP2C19 e CYP2D6. Pomalidomide è inoltre un substrato della glicoproteina-P *in vitro*. La somministrazione concomitante di pomalidomide e ketoconazolo, un forte inibitore del CYP3A4/5 e della P-gp, o carbamazepina, un forte induttore del CYP3A4/5, non ha avuto un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a pomalidomide. La somministrazione concomitante di fluvoxamina, un forte inibitore del CYP1A2, e pomalidomide in presenza di ketoconazolo ha aumentato l'esposizione media a pomalidomide del 107%, con un intervallo di confidenza al 90% [da 91% a 124%], rispetto a pomalidomide più ketoconazolo. In un secondo studio per valutare l'effetto sul metabolismo di un inibitore della CYP1A2 da solo, la co-somministrazione di fluvoxamina da sola con pomalidomide ha aumentato l'esposizione media a pomalidomide del 125%, con un intervallo di confidenza al 90% [da 98% a 157%], rispetto a pomalidomide da sola. In caso di somministrazione concomitante di pomalidomide con forti inibitori del CYP1A2 (ad es. ciprofloxacina, enoxacina e fluvoxamina), ridurre la dose di pomalidomide del 50%. La somministrazione di pomalidomide nei fumatori, considerata la capacità del fumo del tabacco di indurre l'isoforma CYP1A2, non ha avuto

effetti clinici di rilievo sull'esposizione a pomalidomide, rispetto all'esposizione a pomalidomide osservata nei non fumatori.

Sulla base dei dati *in vitro*, pomalidomide non risulta un inibitore o induttore degli isoenzimi del citocromo P-450 e non inibisce nessun trasportatore di farmaci studiati. Non si prevedono interazioni farmaco-farmaco di rilievo clinico in caso di somministrazione concomitante di pomalidomide con substrati di queste vie.

### Eliminazione

Pomalidomide viene eliminata con un'emivita plasmatica mediana di circa 9,5 ore nei soggetti sani e di circa 7,5 ore nei pazienti con mieloma multiplo. Pomalidomide ha una clearance corporea totale (CL/F) media di circa 7-10 l/h.

Dopo una singola somministrazione orale di [<sup>14</sup>C] pomalidomide (2 mg) a soggetti sani, circa il 73% e il 15% della dose radioattiva sono stati eliminati rispettivamente nelle urine e nelle feci, con circa il 2% e l'8% del radiocarbonio somministrato eliminati come pomalidomide nelle urine e nelle feci.

Pomalidomide viene ampiamente metabolizzata prima dell'escrezione e i metaboliti risultanti vengono eliminati principalmente nelle urine. I 3 metaboliti predominanti nelle urine (formati per idrolisi o idrossilazione con successiva glucuronidazione) rappresentano rispettivamente circa il 23%, il 17% e il 12% della dose nelle urine.

I metaboliti dipendenti dal CYP costituiscono circa il 43% della radioattività totale escreta, mentre i metaboliti idrolitici non dipendenti dal CYP rappresentano il 25%, e l'escrezione di pomalidomide immodificata ha costituito il 10% (2% nelle urine e 8% nelle feci).

### Farmacocinetica di popolazione (PK)

Sulla base dell'analisi di farmacocinetica di popolazione con l'uso di un modello bicompartimentale, i soggetti sani e i pazienti con MM presentavano una clearance apparente (CL/F) e un volume apparente di distribuzione centrale (V<sub>2</sub>/F) paragonabili. Nei tessuti periferici, pomalidomide è stata captata preferibilmente dai tumori con clearance di distribuzione apparente periferica (Q/F) e volume apparente di distribuzione periferico (V<sub>3</sub>/F) pari rispettivamente a 3,7 volte e 8 volte quelli dei soggetti sani.

### Popolazione pediatrica

In seguito alla somministrazione di una dose singola per via orale di pomalidomide in bambini e giovani adulti affetti da tumore cerebrale primario ricorrente o progressivo, il T<sub>max</sub> mediano è risultato pari a 2-4 ore post-dose e corrispondeva a valori di media geometrica della C<sub>max</sub> (CV%) pari a 74,8 (59,4%), 79,2 (51,7%) e 104 (18,3%) ng/mL rispettivamente a livelli di dose di 1,9, 2,6 e 3,4 mg/m<sup>2</sup>. L'AUC<sub>0-24</sub> e l'AUC<sub>0-inf</sub> hanno seguito tendenze simili, con un'esposizione totale compresa nell'intervallo di circa 700-800 h·ng/mL alle 2 dosi più basse, e circa 1200 h·ng/mL alla dose più alta. Le stime dell'emivita erano approssimativamente comprese nel range tra 5 e 7 ore. Non ci sono state chiare tendenze attribuibili alla stratificazione per età e uso di steroidi alla MTD. Nel complesso i dati suggeriscono che l'AUC aumentava in modo pressoché proporzionale all'aumento della dose di pomalidomide, mentre l'aumento della C<sub>max</sub> è risultato generalmente meno che proporzionale.

La farmacocinetica di pomalidomide in seguito alla somministrazione per via orale di livelli di dose compresi fra 1,9 mg/m<sup>2</sup>/die e 3,4 mg/m<sup>2</sup>/die è stata stabilita in 70 pazienti di età compresa tra 4 e 20 anni mediante un'analisi integrata di uno studio di fase 1 e fase 2 su tumori cerebrali pediatrici ricorrenti o progressivi. I profili concentrazione-tempo di pomalidomide sono stati descritti in maniera adeguata mediante un modello PK a un comparto con assorbimento ed eliminazione di prim'ordine. Pomalidomide ha evidenziato una PK lineare e invariabile rispetto al tempo con moderata variabilità. I



valori tipici di CL/F, Vc/F, Ka e tempo di latenza di pomalidomide sono stati rispettivamente 3,94 L/h, 43,0 L, 1,45 h<sup>-1</sup> e 0,454 h. L'emivita di eliminazione finale di pomalidomide è risultata di 7,33 ore. Fatta eccezione per l'area di superficie corporea (BSA), nessuna delle covariate testate, compresi età e sesso, ha influito sulla PK di pomalidomide. Sebbene la BSA sia stata identificata come una covariata statisticamente significativa del CL/F e Vc/F di pomalidomide, il suo impatto sui parametri di esposizione non è stato ritenuto clinicamente rilevante.

In generale, non sussistono differenze significative della PK di pomalidomide fra bambini e pazienti adulti.

#### Pazienti anziani

Sulla base delle analisi di farmacocinetica di popolazione condotte in soggetti sani e in pazienti con mieloma multiplo, non è stata osservata un'influenza significativa dell'età (19-83 anni) sulla clearance orale di pomalidomide. Negli studi clinici, non è stato necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani (> 65 anni) esposti a pomalidomide (vedere paragrafo 4.2).

#### Insufficienza renale

Le analisi di farmacocinetica di popolazione hanno mostrato che i parametri farmacocinetici di pomalidomide non sono stati influenzati in misura apprezzabile nei pazienti con insufficienza renale (definita in base alla clearance della creatinina o al tasso presunto di filtrazione glomerulare [eGFR]), rispetto ai pazienti con funzionalità renale nella norma (CrCl  $\geq$  60 ml/minuto). L'esposizione media normalizzata AUC a pomalidomide è stata del 98,2%, con un intervallo di confidenza del 90% [da 77,4% a 120,6%] nei pazienti con moderata insufficienza renale (eGFR da  $\geq$  30 a  $\leq$  45 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>), rispetto ai pazienti con funzionalità renale nella norma. L'esposizione media normalizzata AUC a pomalidomide è stata del 100,2%, con un intervallo di confidenza del 90% [da 79,7% a 127,0%] nei pazienti con grave insufficienza renale che non richiedevano dialisi (CrCl < 30 o eGFR < 30 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>), rispetto ai pazienti con funzionalità renale nella norma. L'esposizione media AUC normalizzata a pomalidomide è aumentata del 35,8%, con un intervallo di confidenza del 90% [da 7,5% a 70,0%] nei pazienti con grave insufficienza renale che richiedevano dialisi (CrCl < 30 ml/minuto che necessita dialisi), rispetto ai pazienti con funzionalità renale nella norma. I cambiamenti medi dell'esposizione a pomalidomide in ciascuno di questi gruppi con insufficienza renale non sono di entità tale da richiedere un aggiustamento del dosaggio.

#### Insufficienza epatica

I parametri farmacocinetici sono risultati moderatamente alterati nei pazienti con insufficienza epatica (definita in base ai criteri di Child-Pugh), rispetto ai soggetti sani. L'esposizione media a pomalidomide è aumentata del 51%, con un intervallo di confidenza del 90% [da 9% a 110%] nei pazienti con lieve insufficienza epatica, rispetto ai soggetti sani. L'esposizione media a pomalidomide è aumentata del 58%, con un intervallo di confidenza del 90% [da 13% a 119%] nei pazienti con moderata insufficienza epatica, rispetto ai soggetti sani. L'esposizione media a pomalidomide è aumentata del 72%, con un intervallo di confidenza del 90% [da 24% a 138%] nei pazienti con grave insufficienza epatica, rispetto ai soggetti sani. Gli aumenti medi dell'esposizione a pomalidomide in ciascuno di questi gruppi con insufficienza epatica non sono di entità tale da richiedere un aggiustamento dello schema posologico o della dose (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Studi di tossicità a dosi ripetute

Nei ratti, la somministrazione cronica di pomalidomide a dosi di 50, 250 e 1000 mg/kg/die per 6 mesi è stata ben tollerata. Non sono stati osservati effetti avversi a una dose fino a 1000 mg/kg/die (175 volte il rapporto di esposizione rispetto alla dose clinica di 4 mg).

Nelle scimmie, pomalidomide è stata valutata in studi con somministrazione ripetuta della durata fino a 9 mesi. In questi studi, le scimmie hanno manifestato una maggiore sensibilità agli effetti di pomalidomide rispetto ai ratti. Le tossicità principali osservate nelle scimmie erano associate al sistema ematopoietico/ linforeticolare. Nello studio di 9 mesi condotto nelle scimmie con dosi di 0,05, 0,1 e 1 mg/kg/die, morbilità ed eutanasia precoce di 6 animali sono state osservate alla dose di 1 mg/kg/die e sono state attribuite agli effetti immunosoppressivi (infezioni da stafilococco, riduzione dei linfociti del sangue periferico, infiammazione cronica dell'intestino crasso, deplezione linfoide istologica e ipocellularità del midollo osseo), ad esposizioni elevate a pomalidomide (15 volte il rapporto di esposizione rispetto alla dose clinica di 4 mg). Questi effetti immunosoppressivi hanno comportato l'eutanasia precoce di 4 scimmie, a causa delle scarse condizioni di salute (feci acquose, inappetenza, ridotto apporto di cibo e calo ponderale); la valutazione istopatologica di questi animali ha evidenziato un'infiammazione cronica dell'intestino crasso e atrofia dei villi dell'intestino tenue. L'infezione da stafilococco è stata osservata in 4 scimmie: 3 di questi animali hanno risposto al trattamento con antibiotici e 1 è deceduto senza trattamento. Inoltre, esiti compatibili con leucemia mieloide acuta hanno portato all'eutanasia di 1 scimmia; le osservazioni cliniche e la patologia clinica e/o le alterazioni del midollo osseo rilevate in questo animale erano coerenti con immunosoppressione. Alla dose di 1 mg/kg/die sono stati inoltre osservati proliferazione minima o lieve dei dotti biliari, con associati aumenti dell'ALP e della GGT. La valutazione degli animali post-recupero ha indicato che tutti gli effetti correlati al trattamento erano reversibili dopo 8 settimane dalla cessazione della somministrazione, eccetto per la proliferazione dei dotti biliari intraepatici, osservata in 1 animale del gruppo 1 mg/kg/die. Il dosaggio senza effetto avverso osservabile (*No Observed Adverse Effect Level*) (NOAEL) era pari a 0,1 mg/kg/die (0,5 volte il rapporto di esposizione rispetto alla dose clinica di 4 mg).

#### Genotossicità/cancerogenicità

Pomalidomide non è risultata mutagena nei saggi di mutazione in batteri e mammiferi e non ha indotto aberrazioni cromosomiche nei linfociti del sangue periferico umano, né formazione di micronuclei negli eritrociti policromatici nel midollo osseo di ratti trattati con dosi fino a 2000 mg/kg/die. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità.

#### Fertilità e primo sviluppo embrionale

In uno studio sulla fertilità e sul primo sviluppo embrionale nei ratti, pomalidomide è stata somministrata a maschi e femmine a dosi di 25, 250 e 1000 mg/kg/die. L'esame dell'utero al 13° giorno di gestazione ha evidenziato una riduzione del numero medio di embrioni vitali e un aumento della perdita post-impianto a tutti i livelli di dosaggio. Pertanto, il NOAEL per questi effetti osservati è stato <25 mg/kg/die (l' $AUC_{24h}$  era 39960 ng•h/ml (nanogrammo•ora/millilitri) alla dose più bassa testata, e il rapporto di esposizione era pari a 99 volte la dose clinica di 4 mg). Quando i maschi trattati in questo studio si sono accoppiati con femmine non trattate, tutti i parametri uterini erano paragonabili ai controlli. Sulla base di questi risultati, gli effetti osservati sono stati attribuiti al trattamento delle femmine.

#### Sviluppo embrio-fetale

Pomalidomide si è rivelata teratogena sia nei ratti che nei conigli, quando è stata somministrata durante il periodo dell'organogenesi principale. Nello studio di tossicità dello sviluppo embriofetale nel ratto, sono stati osservati, a tutti i livelli di dosaggio (25, 250 e 1000 mg/kg/die), malformazioni per assenza della vescica urinaria, assenza della tiroide e fusione ed errato allineamento degli elementi vertebrali lombari e toracici (arco centrale e/o neurale).

In questo studio non è stata osservata tossicità materna. Pertanto, il NOAEL materno era pari a 1000 mg/kg/die e il NOAEL per la tossicità dello sviluppo era pari a < 25 mg/kg/die ( $AUC_{24h}$  era pari a 34340 ng•h/ml il 17° giorno di gestazione a questa dose minima testata, e il rapporto di esposizione era pari a 85 volte la dose clinica di 4 mg). Nel coniglio, pomalidomide a dosi comprese tra 10 e 250 mg/kg ha prodotto malformazioni dello sviluppo embrio-fetale. Un aumento delle anomalie

cardiache è stato osservato a tutte le dosi, con aumenti significativi a 250 mg/kg/die. A 100 e 250 mg/kg/die vi sono stati leggeri aumenti della perdita post-impianto e leggere riduzioni del peso corporeo fetale. A 250 mg/kg/die, le malformazioni fetali hanno riguardato anomalie degli arti (arti anteriori e/o posteriori flessi e/o ruotati, dita non fissate o assenti) e malformazioni scheletriche associate (mancata ossificazione del metacarpo, disallineamento di falange e metacarpo, dita assenti, mancata ossificazione della falange e tibia breve non ossificata o ricurva); moderata dilatazione del ventricolo laterale nel cervello; posizionamento anomalo dell'arteria succlavia destra; lobo intermedio assente nei polmoni; rene abbassato; alterata morfologia del fegato; incompleta o mancata ossificazione della pelvi; aumento della media di coste toraciche soprannumerarie e riduzione della media di tarsali ossificati. Leggera riduzione dell'aumento ponderale materno, significativa riduzione dei trigliceridi e significativa riduzione del peso assoluto e relativo della milza sono state osservate a 100 e 250 mg/kg/die. Il NOAEL materno era pari a 10 mg/kg/die e il NOAEL dello sviluppo era <10 mg/kg/die (l'AUC<sub>24h</sub> era pari a 418 ng•h/ml il 19° giorno di gestazione a questa dose minima testata, simile a quella ottenuta dalla dose clinica di 4 mg).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto delle capsule

Mannitolo (E421)  
Amido pregelatinizzato  
Sodio stearil fumarato

#### Rivestimento della capsula

##### *Imnovid 1 mg capsule rigide*

Gelatina  
Biossido di titanio (E171)  
Indigotina (E132)  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Inchiostro bianco e nero

##### *Imnovid 2 mg capsule rigide*

Gelatina  
Biossido di titanio (E171)  
Indigotina (E132)  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Eritrosina (E127)  
Inchiostro bianco

##### *Imnovid 3 mg capsule rigide*

Gelatina  
Biossido di titanio (E171)  
Indigotina (E132)  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Inchiostro bianco

##### *Imnovid 4 mg capsule rigide*

Gelatina  
Biossido di titanio (E171)  
Indigotina (E132)  
Blu brillante FCF (E133)  
Inchiostro bianco

## Inchiostro della dicitura

### Imnovid 1 mg capsule rigide

Inchiostro bianco

Gommalacca

Biossido di titanio (E171)

Simeticone

Glicole propilenico (E1520)

Idrossido di ammonio (E527)

### Inchiostro nero

Gommalacca

Ossido di ferro nero (E172)

Glicole propilenico (E1520)

Idrossido di ammonio (E527)

### Imnovid 2 mg capsule rigide, Innovid 3 mg capsule rigide, Innovid 4 mg capsule rigide

#### Inchiostro bianco

Gommalacca

Biossido di titanio (E171)

Simeticone

Glicole propilenico (E1520)

Idrossido di ammonio (E527)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le capsule sono confezionate in blister in polivinilcloruro (PVC)/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) con foglio d'alluminio per estrazione a pressione.

Confezione da 14 o 21 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Le capsule non devono essere aperte o frantumate. Se la polvere di pomalidomide viene a contatto con la cute, la cute deve essere lavata immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. Se pomalidomide viene a contatto con le mucose, sciacquare accuratamente con acqua.

Gli operatori sanitari e coloro che prestano assistenza al paziente devono indossare guanti monouso quando manipolano il blister o la capsula. I guanti devono essere poi rimossi con cautela per evitare l'esposizione della pelle, collocati in una busta in polietilene sigillabile e smaltiti in conformità alle normative locali. Lavare poi accuratamente le mani con acqua e sapone. Le donne in gravidanza accertata o sospetta non devono manipolare il blister o la capsula (vedere paragrafo 4.4).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Il medicinale non utilizzato deve essere restituito al farmacista al termine del trattamento.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

##### Imnovid 1 mg capsule rigide

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

##### Imnovid 2 mg capsule rigide

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

##### Imnovid 3 mg capsule rigide

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

##### Imnovid 4 mg capsule rigide

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

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 05 agosto 2013  
Data del rinnovo più recente: 11 luglio 2018

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Celgene Distribution B.V.  
Orteliuslaan 1000  
3528 BD Utrecht  
Paesi Bassi

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

1. Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio dovrà concordare con le Autorità Nazionali Competenti i dettagli di un sistema controllato di distribuzione e deve attuare tale programma a livello nazionale in modo da assicurare che:
  - Prima del lancio del medicinale, tutti i medici che potenzialmente possono prescrivere pomalidomide e tutti i farmacisti che la dispensano, ricevano una Nota Informativa Importante (*Direct Healthcare Professional Communication*), come descritto di seguito.
  - Prima della prescrizione (ove appropriato e in accordo con l'Autorità Nazionale Competente, prima della dispensazione), tutti gli operatori sanitari che potenzialmente possono prescrivere

(e dispensare) pomalidomide abbiano ricevuto il pacchetto di informazioni per l'operatore sanitario, contenente:

- Materiale educativo per l'operatore sanitario
  - Opuscoli educativi per i pazienti
  - Schede paziente
  - Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), Foglio Illustrativo e Etichettatura.
2. Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio dovrà implementare un Programma di Prevenzione della Gravidanza (PPG) in ciascuno Stato Membro. I dettagli sul PPG devono essere concordati con le Autorità Nazionali Competenti in ciascuno Stato Membro e messi in atto prima della commercializzazione del medicinale.
  3. Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente in ciascuno Stato Membro il testo finale della Nota Informativa Importante e i contenuti del pacchetto di informazioni per l'operatore sanitario; deve inoltre assicurarsi che il materiale contenga gli elementi chiave descritti di seguito.
  4. Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve trovare un accordo sull'implementazione della "scheda paziente" in ciascuno Stato Membro.

### **Elementi chiave che devono essere inclusi**

#### **Note Informative Importanti (prima del lancio)**

La Nota Informativa Importante dovrà essere composta da due parti:

- Un testo principale come concordato con il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP).
- Requisiti nazionali specifici, come concordato con l'Autorità Nazionale Competente, riguardanti:
  - La distribuzione del medicinale
  - L'assicurazione che siano state messe in atto tutte le misure appropriate prima della dispensazione di pomalidomide

#### **Materiale educativo per l'operatore sanitario**

Il materiale educativo per l'operatore sanitario dovrà contenere i seguenti elementi:

- Breve descrizione di pomalidomide e della sua indicazione terapeutica approvata
- Durata massima della prescrizione secondo i regimi posologici per le indicazioni approvate
  - 4 settimane di trattamento per le donne potenzialmente fertili
  - 12 settimane di trattamento per gli uomini e per le donne non potenzialmente fertili
- La necessità di evitare l'esposizione del feto per via della teratogenicità di pomalidomide negli animali e dell'atteso effetto teratogeno di pomalidomide nella specie umana
- Linee guida sulla manipolazione del blister o della capsula di Imnovid per gli operatori sanitari e per coloro che prestano assistenza al paziente
- Obblighi dell'operatore sanitario legati alla prescrizione di pomalidomide
  - Necessità di fornire informazioni esaurienti e orientamento ai pazienti
  - Certezza che i pazienti siano in grado di adempiere ai requisiti per un uso sicuro di pomalidomide
  - Necessità di fornire ai pazienti opuscoli educativi adeguati e schede per il paziente
- Avvisi di sicurezza importanti per tutti i pazienti
  - Descrizione e gestione della trombocitopenia, ivi incluse le incidenze che risultano dagli studi clinici
  - Descrizione e gestione dell'insufficienza cardiaca
  - Smaltimento dei medicinali non più necessari
  - Procedure locali, specifiche per nazione, per la prescrizione e dispensazione di pomalidomide
- Descrizione del PPG e divisione dei pazienti in categorie in base al sesso e alla condizione di potenziale fertilità



- Algoritmo per l'implementazione del PPG
- Definizione di donne potenzialmente fertili e iniziative da intraprendere da parte del medico in caso di dubbio
- Avvisi di sicurezza per donne potenzialmente fertili
  - La necessità di evitare l'esposizione del feto
  - Descrizione del PPG
  - Necessità di contraccezione efficace (anche in caso di amenorrea) e definizione di contraccezione efficace
    - Il regime dei test di gravidanza
    - Consigli sui test adatti
    - Prima di iniziare il trattamento
    - Durante il trattamento, in base al metodo di contraccezione adottato
    - Al termine del trattamento
  - Necessità di interrompere il trattamento con pomalidomide immediatamente, in caso di sospetta gravidanza
  - Necessità di informare immediatamente il medico responsabile del trattamento in caso di sospetta gravidanza
- Avvisi di sicurezza per pazienti di sesso maschile
  - La necessità di evitare l'esposizione del feto
  - La necessità di usare profilattici se la partner sessuale è in stato di gravidanza o è una donna potenzialmente fertile e non usa contraccettivi (anche nel caso in cui l'uomo abbia effettuato un intervento di vasectomia)
    - Durante il trattamento con pomalidomide
    - Per una settimana dopo l'ultima dose
  - I pazienti non devono donare liquido seminale o spermatozoi durante il trattamento (anche durante l'interruzione della dose) e per 7 giorni dopo l'interruzione del trattamento con pomalidomide
  - Necessità di informare immediatamente il medico nel caso in cui la propria partner inizi una gravidanza mentre il paziente è in terapia con pomalidomide o poco dopo l'interruzione della terapia
- Obblighi in caso di gravidanza
  - Istruzioni di interrompere il trattamento con pomalidomide immediatamente, in caso di sospetta gravidanza nelle pazienti di sesso femminile
  - Necessità di rivolgersi ad un medico con specializzazione o con esperienza nel campo della teratologia per valutazione e consiglio
  - Informazioni sui contatti locali per la segnalazione di ogni sospetta gravidanza
  - Modulo per la segnalazione di una gravidanza
- Modulo di conferma del paziente, per avere la certezza che il paziente, in base al proprio sesso e alla propria condizione di potenziale fertilità, riceva l'orientamento adeguato riguardo il trattamento, i metodi contraccettivi e la prevenzione della gravidanza
- Moduli per la segnalazione di eventi avversi

### Opuscoli educazionali per i pazienti

Gli opuscoli educazionali per i pazienti devono essere di 3 tipi:

- Opuscoli per le pazienti di sesso femminile potenzialmente fertili, e i loro partner
- Opuscoli per le pazienti di sesso femminile che non sono potenzialmente fertili
- Opuscoli per i pazienti di sesso maschile

Tutti gli opuscoli devono contenere i seguenti avvertimenti:

- Pomalidomide è teratogena negli animali ed è atteso che lo sia nella specie umana
- Pomalidomide può causare trombocitopenia, da cui la necessità di sottoporsi regolarmente ad esami del sangue
- Descrizione della scheda paziente e della sua necessità
- Smaltimento dei medicinali non più necessari

- Linee guida sulla manipolazione di pomalidomide per i pazienti, per coloro che prestano assistenza al paziente e per i familiari
- Disposizioni nazionali o altre disposizioni specifiche applicabili per la prescrizione e la dispensazione di pomalidomide
- Il paziente non deve dare mai pomalidomide ad altre persone
- Il paziente non deve donare il sangue durante il trattamento (anche durante l'interruzione della dose) e per 7 giorni dopo l'interruzione del trattamento con pomalidomide
- Il paziente deve riferire al medico qualunque evento avverso

Negli opuscoli appropriati devono essere fornite anche le seguenti informazioni:

#### Opuscoli per le pazienti di sesso femminile potenzialmente fertili

- La necessità di evitare un'esposizione del feto
- Descrizione del PPG
- Necessità di contraccezione efficace e definizione di contraccezione efficace
- Il regime dei test di gravidanza
  - Prima di iniziare il trattamento
  - Durante il trattamento (anche durante le sospensioni del trattamento), almeno ogni 4 settimane (ad eccezione dei casi di confermata sterilizzazione tramite legatura delle tube)
  - Al termine del trattamento
- La necessità di interrompere il trattamento con pomalidomide immediatamente in caso di sospetta gravidanza
- La necessità di contattare immediatamente il medico in caso di sospetta gravidanza

#### Opuscoli per i pazienti di sesso maschile

- La necessità di evitare l'esposizione del feto
- La necessità di usare profilattici se la partner sessuale è in stato di gravidanza o è una donna potenzialmente fertile e non usa contraccettivi (anche nel caso in cui l'uomo abbia effettuato un intervento di vasectomia)
  - Durante il trattamento con pomalidomide (anche durante le sospensioni del trattamento)
  - Per 7 giorni dopo l'ultima dose
- Avvertenza che il paziente deve informare immediatamente il medico responsabile del trattamento nel caso in cui la propria partner inizi una gravidanza
- I pazienti non devono donare liquido seminale o spermatozoi durante il trattamento (anche durante l'interruzione della dose) e per 7 giorni dopo l'interruzione del trattamento con pomalidomide

#### Scheda paziente

La scheda paziente dovrà contenere i seguenti elementi:

- Verifica che un orientamento e consigli adeguati siano stati impartiti
- Documentazione della condizione di potenziale fertilità
- Data ed esito dei test di gravidanza
- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Condurre uno studio non interventistico, dopo l'autorizzazione, nei pazienti trattati con pomalidomide per il mieloma multiplo recidivato e refrattario, al fine di monitorare l'incidenza delle reazioni avverse da farmaco nella pratica clinica reale e monitorare l'attuazione e l'adesione al PPG e al sistema</li> </ul>	Rapporto finale sullo studio clinico

<p>controllato di distribuzione di Celgene a livello nazionale in accordo con l'Autorità Nazionale Competente (cioè il monitoraggio della compilazione della Scheda paziente).</p>	<p>31 agosto 2023</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES) MM-007: al fine di esaminare ulteriormente l'efficacia di pomalidomide in associazione con bortezomib e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia comprendente lenalidomide, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare l'analisi finale dell'OS derivata dallo studio di fase 3 randomizzato, in aperto, MM-007.</li> </ul>	<p>4° trimestre del 2022</p>

**ALLEGATO III**

**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **CARTONE**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imnovid 1 mg capsule rigide

pomalidomide

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 1 mg di pomalidomide.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 capsule rigide.

21 capsule rigide.

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso orale.

Codice QR da includere

[www.imnovid-eu-pil.com](http://www.imnovid-eu-pil.com)

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**AVVERTENZA:** Rischio di gravi malformazioni congenite. Non usare durante la gravidanza e l'allattamento.

Deve seguire il Programma di Prevenzione della Gravidanza di Imnovid.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato deve essere restituito al farmacista.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/850/005 (confezione da 14 capsule rigide)  
EU/1/13/850/001 (confezione da 21 capsule rigide)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Imnovid 1 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imnovid 1 mg capsule rigide

pomalidomide

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bristol-Myers Squibb **Pharma EEIG**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **CARTONE**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imnovid 2 mg capsule rigide

pomalidomide

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 2 mg di pomalidomide.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 capsule rigide.

21 capsule rigide.

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso orale.

Codice QR da includere

[www.imnovid-eu-pil.com](http://www.imnovid-eu-pil.com)

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**AVVERTENZA:** Rischio di gravi malformazioni congenite. Non usare durante la gravidanza e l'allattamento.

Deve seguire il Programma di Prevenzione della Gravidanza di Imnovid.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato deve essere restituito al farmacista.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/850/006 (confezione da 14 capsule rigide)  
EU/1/13/850/002 (confezione da 21 capsule rigide)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Imnovid 2 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imnovid 2 mg capsule rigide

pomalidomide

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bristol-Myers Squibb **Pharma EEIG**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **CARTONE**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imnovid 3 mg capsule rigide

pomalidomide

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 3 mg di pomalidomide.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 capsule rigide.

21 capsule rigide.

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso orale.

Codice QR da includere

[www.imnovid-eu-pil.com](http://www.imnovid-eu-pil.com)

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**AVVERTENZA:** Rischio di gravi malformazioni congenite. Non usare durante la gravidanza e l'allattamento.

Deve seguire il Programma di Prevenzione della Gravidanza di Imnovid.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato deve essere restituito al farmacista.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/850/007 (confezione da 14 capsule rigide)  
EU/1/13/850/003 (confezione da 21 capsule rigide)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Imnovid 3 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imnovid 3 mg capsule rigide

pomalidomide

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bristol-Myers Squibb **Pharma EEIG**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **CARTONE**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imnovid 4 mg capsule rigide

pomalidomide

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 4 mg di pomalidomide.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 capsule rigide.

21 capsule rigide.

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso orale.

Codice QR da includere

[www.imnovid-eu-pil.com](http://www.imnovid-eu-pil.com)

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**AVVERTENZA:** Rischio di gravi malformazioni congenite. Non usare durante la gravidanza e l'allattamento.

Deve seguire il Programma di Prevenzione della Gravidanza di Imnovid.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato deve essere restituito al farmacista.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/850/008 (confezione da 14 capsule rigide)  
EU/1/13/850/004 (confezione da 21 capsule rigide)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Imnovid 4 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imnovid 4 mg capsule rigide

pomalidomide

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bristol-Myers Squibb **Pharma EEIG**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Imnovid 1 mg capsule rigide  
Imnovid 2 mg capsule rigide  
Imnovid 3 mg capsule rigide  
Imnovid 4 mg capsule rigide  
Pomalidomide

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

### **Ci si attende che Innovid causi malformazioni congenite e possa provocare la morte del feto.**

- Non prenda questo medicinale se è in gravidanza o potrebbe iniziare una gravidanza.
- Segua i consigli sui metodi contraccettivi descritti in questo foglio.

### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Innovid e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Innovid
3. Come prendere Innovid
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Innovid
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Innovid e a cosa serve**

##### **Cos'è Innovid**

Imnovid contiene il principio attivo "pomalidomide". Questo medicinale è correlato a talidomide e appartiene a un gruppo di medicinali che agiscono sul sistema immunitario (le naturali difese dell'organismo).

##### **A cosa serve Innovid**

Imnovid è utilizzato nel trattamento di adulti affetti da un tipo di tumore chiamato "mieloma multiplo".

Imnovid è utilizzato insieme a:

- **due altri medicinali**, chiamati "bortezomib" (un tipo di medicinale chemioterapico) e "desametasone" (un medicinale antinfiammatorio), in pazienti sottoposti ad almeno un'altra terapia comprendente lenalidomide.

##### **Oppure**

- **un altro medicinale**, chiamato "desametasone", in pazienti in cui il mieloma è peggiorato nonostante almeno altre due terapie comprendenti lenalidomide e bortezomib.

## **Che cos'è il mieloma multiplo**

Il mieloma multiplo è un tipo di tumore che colpisce un certo tipo di globuli bianchi (chiamati "plasmacellule"). Queste cellule crescono in modo incontrollato e si accumulano nel midollo osseo. Ciò comporta un danno alle ossa e ai reni.

Il mieloma multiplo è in genere incurabile. Tuttavia, il trattamento può ridurre i segni e i sintomi della malattia o farli scomparire per un certo periodo di tempo. Quando ciò accade, si parla di "risposta".

## **Come agisce Imnovid**

Imnovid agisce in diversi modi:

- arrestando lo sviluppo delle cellule del mieloma
- stimolando il sistema immunitario in modo che attacchi le cellule tumorali
- arrestando la formazione dei vasi sanguigni che alimentano le cellule tumorali.

## Il beneficio dell'uso di Imnovid insieme a bortezomib e desametasone

Quando Imnovid è usato insieme a bortezomib e desametasone, in pazienti sottoposti ad almeno un'altra terapia, può impedire al mieloma multiplo di peggiorare:

- In media, Imnovid, usato con bortezomib e desametasone, ha impedito la ricomparsa del mieloma multiplo per un periodo fino a 11 mesi, rispetto a 7 mesi per i pazienti trattati con bortezomib e desametasone da soli.

## Il beneficio dell'uso di Imnovid insieme a desametasone

Quando Imnovid è usato insieme a desametasone, in pazienti sottoposti ad almeno altre due terapie, può impedire al mieloma multiplo di peggiorare:

- In media, Imnovid, usato con desametasone, ha impedito la ricomparsa del mieloma multiplo per un periodo fino a 4 mesi, rispetto a 2 mesi per i pazienti trattati con desametasone da solo.

## **2. Cosa deve sapere prima di prendere Imnovid**

### **Non prenda Imnovid**

- Se è in gravidanza o se pensa di esserlo, oppure se sta programmando una gravidanza, poiché ci si attende che **Imnovid sia dannoso per il feto**. (Gli uomini e le donne che assumono questo medicinale devono leggere il paragrafo "Gravidanza, contraccezione e allattamento - informazioni per donne e uomini" di seguito).
- Se esiste la possibilità che inizi una gravidanza a meno che non segua tutte le misure necessarie per evitare la gravidanza (vedere "Gravidanza, contraccezione e allattamento - informazioni per donne e uomini"). Se esiste la possibilità che inizi una gravidanza, in occasione di ogni prescrizione il medico registrerà che sono state adottate le misure necessarie e le fornirà tale conferma.
- Se è allergico a pomalidomide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se ritiene di essere allergico, chiedi consiglio al medico.

Se non è sicuro che una delle condizioni sopra elencate si applichi al suo caso, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di assumere Imnovid.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Imnovid se:

- ha avuto in passato episodi di coaguli di sangue. Durante il trattamento con Imnovid esiste un rischio più alto di formazione di coaguli di sangue nelle vene (trombi) e nelle arterie. Il medico può raccomandare trattamenti aggiuntivi (ad es. warfarin) o diminuire la dose di Imnovid per ridurre la probabilità che si formino coaguli di sangue;



- se ha avuto in passato una reazione allergica, come eruzione cutanea, prurito, gonfiore, sensazione di capogiro o difficoltà di respirazione, durante il trattamento con medicinali correlati chiamati “talidomide” o “lenalidomide”;
- ha avuto un attacco di cuore, ha insufficienza cardiaca, ha difficoltà di respirazione, o se fuma, ha la pressione sanguigna alta o alti livelli di colesterolo;
- ha un elevato carico tumorale in tutto l’organismo, incluso il midollo osseo. Ciò potrebbe provocare una malattia in cui i tumori si disgregano e causano la presenza di livelli insoliti di sostanze chimiche nel sangue, che possono portare a insufficienza renale. Può anche comparire un’irregolarità del battito del cuore. Questa malattia si chiama sindrome da lisi tumorale;
- ha o ha avuto in passato neuropatia (un danno ai nervi che causa formicolio o dolore alle mani o ai piedi).
- ha o ha avuto in passato un’infezione da epatite B. Il trattamento con Imnovid può causare la riattivazione del virus dell’epatite B nei pazienti portatori di questo virus, con conseguente ricomparsa dell’infezione. Il medico deve verificare se lei ha mai avuto un’infezione da epatite B.
- ha o ha avuto in passato una qualunque combinazione dei seguenti sintomi: eruzione cutanea sul viso o più estesa, arrossamento della pelle, febbre alta, sintomi influenzali, linfonodi ingrossati (si tratta dei segni di una grave reazione cutanea chiamata reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), o sindrome da ipersensibilità a farmaci, necrolisi epidermica tossica (NET) o sindrome di Stevens-Johnson (SSJ), vedere anche paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”).

È importante notare che i pazienti con mieloma multiplo trattati con pomalidomide possono sviluppare altri tipi di cancro; pertanto, il medico deve valutare attentamente il beneficio e il rischio quando le prescrive questo medicinale.

In qualsiasi momento durante o dopo il trattamento informi immediatamente il medico o l’infermiere se accusa visione offuscata, perdita della visione o visione doppia, difficoltà a parlare, debolezza ad un braccio o ad una gamba, cambiamenti nel modo di camminare o problemi di equilibrio, intorpidimento persistente, sensibilità ridotta o perdita di sensazione, perdita di memoria o confusione. Questi possono essere sintomi di una malattia del cervello grave e che può causare la morte nota come leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). Se presentava questi sintomi prima del trattamento con Imnovid, informi il medico di ogni variazione di questi sintomi.

Al termine del trattamento deve restituire al farmacista tutte le capsule non utilizzate.

### **Gravidanza, contraccezione e allattamento – informazioni per donne e uomini**

Devono essere seguite le istruzioni seguenti, come indicato nel Programma di Prevenzione della Gravidanza di Imnovid.

Le donne e gli uomini che assumono Imnovid non devono iniziare una gravidanza o concepire un figlio, perché ci si attende che pomalidomide sia dannosa per il feto. Lei e il/la suo/sua partner dovete usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con questo medicinale.

#### Donne

Non assuma Imnovid se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, perché ci si attende che questo medicinale sia dannoso per il feto. Prima di iniziare il trattamento, deve informare il medico se esiste per lei la possibilità di iniziare una gravidanza, anche se pensa che sia improbabile.

Se esiste la possibilità di iniziare una gravidanza:

- deve adottare metodi contraccettivi efficaci per almeno 4 settimane prima di iniziare il trattamento, per tutta la durata del trattamento e fino ad almeno 4 settimane dopo l’interruzione del trattamento. Consulti il medico riguardo al metodo contraccettivo migliore per lei.
- In occasione di ogni prescrizione, il medico si accerterà che lei abbia compreso quali sono le misure necessarie da adottare per prevenire una gravidanza.

- Il medico predisporrà test di gravidanza prima del trattamento, almeno ogni 4 settimane durante il trattamento e almeno 4 settimane dopo la fine del trattamento.

Se inizia una gravidanza nonostante le misure di prevenzione:

- deve interrompere immediatamente il trattamento e consultare subito il medico

#### *Allattamento*

Non è noto se Imnovid passi nel latte materno. Informi il medico se sta allattando o intende allattare. Il medico le consiglierà se interrompere o continuare l'allattamento.

#### Uomini

Imnovid passa nel liquido seminale umano.

- Se la sua partner è in gravidanza o esiste la possibilità che inizi una gravidanza, Lei deve usare profilattici per tutta la durata del trattamento e per 7 giorni dopo la fine del trattamento.
- Se durante il trattamento con Imnovid la sua partner inizia una gravidanza, informi immediatamente il medico. Anche la sua partner deve informare immediatamente il medico.

Non deve donare liquido seminale o sperma durante il trattamento e per 7 giorni dopo la fine del trattamento.

#### **Donazione di sangue e analisi del sangue**

Non deve donare il sangue durante il trattamento e per 7 giorni dopo la fine del trattamento.

Prima e durante il trattamento con Imnovid sarà sottoposto a regolari analisi del sangue, poiché questo medicinale può causare una riduzione delle cellule del sangue che contrastano le infezioni (globuli bianchi) e delle cellule che arrestano le emorragie (piastrine).

Il medico le chiederà di sottoporsi ad analisi del sangue:

- prima del trattamento
- ogni settimana per le prime 8 settimane di trattamento
- almeno una volta al mese in seguito, per tutto il periodo del trattamento con Imnovid.

Sulla base del risultato di queste analisi, il medico può modificare la dose di Imnovid o interrompere il trattamento. Il medico potrà inoltre modificare la dose o interrompere il trattamento in base allo stato di salute generale.

#### **Bambini e adolescenti**

L'uso di Imnovid non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni.

#### **Altri medicinali e Imnovid**

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché Imnovid può influire sull'azione di altri medicinali ed altri medicinali possono influire sull'azione di Imnovid.

In particolare, informi il medico, il farmacista o l'infermiere prima di prendere Imnovid se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- alcuni antifungini, come ketoconazolo
- alcuni antibiotici (ad es. ciprofloxacina, enoxacina)
- alcuni antidepressivi, come fluvoxamina.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Alcune persone possono avvertire stanchezza, capogiri, sensazione di svenimento, confusione o ridotta vigilanza quando assumono Imnovid. Se ciò accade, non guidi veicoli e non utilizzi strumenti o macchinari.

### **Imnovid contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula, pertanto, è considerato essenzialmente privo di sodio.

### **3. Come prendere Imnovid**

Imnovid deve essere somministrato da un medico esperto nel trattamento del mieloma multiplo.

Prenda i medicinali seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

### **Quando prendere Imnovid con altri medicinali**

#### Imnovid con bortezomib e desametasone

- Legga il foglio illustrativo di bortezomib e desametasone per maggiori informazioni sul loro utilizzo e i loro effetti.
- Imnovid, bortezomib e desametasone sono assunti in “cicli di trattamento”. Ogni ciclo dura 21 giorni (3 settimane).
- Consulti la tabella seguente per sapere cosa prendere ogni giorno del ciclo di 3 settimane:
  - Ogni giorno controlli il grafico e trovi il giorno corretto per sapere quali medicinali prendere.
  - Alcuni giorni prenderà tutti e 3 i medicinali, alcuni giorni solo 2 o 1 medicinale e altri giorni nessun medicinale.
- **IMN:** *Imnovid*; **BOR:** Bortezomib; **DEX:** Desametasone

#### **Ciclo da 1 a 8**

Gior no	Nome del medicinale		
	IMN	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√	√	√
5	√		√
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√	√	√
12	√		√
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

#### **Dal Ciclo 9 in poi**

Giorn o	Nome del medicinale		
	IMN	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√		
5	√		
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√		
12	√		
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

- Dopo avere completato ogni ciclo di 3 settimane, iniziarne uno nuovo.

#### Imnovid con desametasone da solo

- Consulti il foglio illustrativo del desametasone per maggiori informazioni sul suo utilizzo e i suoi effetti.
- Imnovid e desametasone sono assunti in cicli di trattamento. Ogni ciclo dura 28 giorni (4 settimane).
- Consulti la tabella seguente per sapere cosa prendere ogni giorno del ciclo di 4 settimane:
  - Ogni giorno controlli il grafico e trovi il giorno corretto per sapere quali medicinali prendere.
  - Alcuni giorni prenderà entrambi i medicinali, alcuni giorni solo 1 medicinale e altri giorni nessun medicinale.
- **IMN:** Imnovid; **DEX:** Desametasone

Giorno	Nome del medicinale	
	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		

- Dopo avere completato ogni ciclo di 4 settimane, iniziarne uno nuovo.

#### **Dose di Imnovid da assumere insieme ad altri medicinali**

##### Imnovid con borteomib e desametasone

- La dose iniziale raccomandata di Imnovid è di 4 mg una volta al giorno.

- La dose iniziale raccomandata di bortezomib sarà stabilita dal medico sulla base della sua altezza e del suo peso (1,3 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea).
- La dose iniziale raccomandata di desametasone è di 20 mg al giorno. Tuttavia, se lei ha un'età superiore a 75 anni, la dose iniziale raccomandata è di 10 mg al giorno.

#### Imnovid con desametasone da solo

- La dose iniziale raccomandata di Imnovid è di 4 mg una volta al giorno.
- La dose iniziale raccomandata di desametasone è di 40 mg al giorno. Tuttavia, se lei ha un'età superiore a 75 anni, la dose iniziale raccomandata è di 20 mg al giorno.

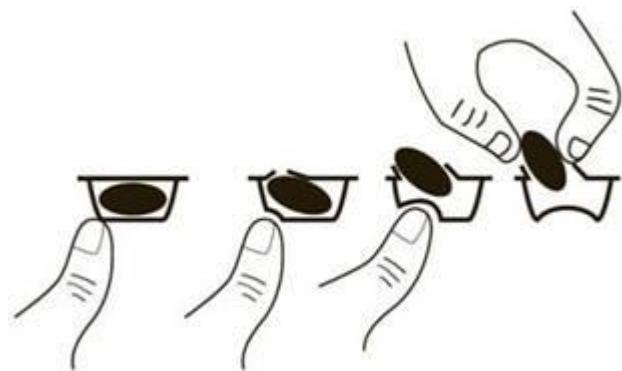
Il medico può dover ridurre la dose di Imnovid, bortezomib o desametasone oppure interrompere uno o più di questi medicinali sulla base dei risultati delle analisi del sangue, delle sue condizioni generali, di altri medicinali eventualmente assunti (ad es. ciprofloxacina, enoxacina e fluvoxamina) e se compaiono effetti indesiderati (in particolare eruzione cutanea o gonfiore) a causa del trattamento.

Se soffre di problemi al fegato o ai reni, il medico controllerà le sue condizioni molto attentamente durante il trattamento con questo medicinale.

#### **Come prendere Imnovid**

- Non spezzare, aprire né masticare le capsule. Se la polvere di una capsula spezzata di Imnovid viene a contatto con la cute, lavare la cute immediatamente e accuratamente con acqua e sapone.
- Gli operatori sanitari, coloro che prestano assistenza al paziente e i familiari devono indossare guanti monouso quando manipolano il blister o la capsula. I guanti devono essere poi rimossi con cautela per evitare l'esposizione della pelle, collocati in una busta in polietilene sigillabile e smaltiti in conformità alle normative locali. Lavare poi accuratamente le mani con acqua e sapone. Le donne in gravidanza accertata o sospetta non devono manipolare il blister o la capsula.
- Ingerire le compresse intere, preferibilmente con acqua.
- Le capsule possono essere assunte con o senza cibo.
- Assuma Imnovid ogni giorno all'incirca alla stessa ora.

Per estrarre la capsula dal blister, fare pressione su un solo lato della capsula, spingendola attraverso il foglio d'alluminio. Non premere sul centro della capsula, altrimenti si rischia di romperla.



Il medico la informerà di come e quando prendere Imnovid se lei ha problemi ai reni ed è in trattamento con dialisi.

#### **Durata del trattamento con Imnovid**

Deve proseguire i cicli di trattamento fino a quando il medico le dirà di sospendere la cura

### **Se prende più Imnovid di quanto deve**

Se prende più Imnovid di quanto deve, consulti il medico o si rechi in ospedale immediatamente. Porti con sé la confezione del medicinale.

### **Se dimentica di prendere Imnovid**

Se dimentica di prendere Imnovid nel giorno prescritto, prenda la capsula successiva come di norma il giorno dopo. Non aumenti il numero di capsule da assumere per compensare la dimenticanza di Imnovid il giorno precedente.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Effetti indesiderati gravi**

**Smetta di assumere Imnovid e consulti immediatamente il medico se si verifica uno dei seguenti effetti indesiderati gravi – potrebbe essere necessario un trattamento medico urgente:**

- Febbre, brividi, mal di gola, tosse, ulcere della bocca o qualsiasi altro segno di infezione (a causa del minore numero di globuli bianchi, che combattono le infezioni).
- Sanguinamento o lividi senza motivo, inclusi perdite di sangue dal naso e sanguinamento dall'intestino o dallo stomaco (dovuti agli effetti sulle cellule del sangue chiamate "piastrine").
- Respiro accelerato, polso accelerato, febbre e brividi, urinazione scarsa o assente, nausea e vomito, confusione, incoscienza (dovuta a un'infezione del sangue chiamata sepsi o shock settico).
- Diarrea intensa, persistente o sanguinolenta (eventualmente con dolore allo stomaco o febbre) causata da batteri chiamati *Clostridium difficile*.
- Dolore al torace o dolore e gonfiore alle gambe, soprattutto alla parte inferiore della gamba o al polpaccio (causati da coaguli di sangue).
- Fiato corto (a causa di grave infezione al torace, infiammazione dei polmoni, insufficienza cardiaca o coagulo di sangue).
- Gonfiore del viso, delle labbra, della lingua e della gola, che può causare difficoltà a respirare (dovuto a gravi tipi di reazione allergiche chiamate angioedema e reazione anafilattica).
- Alcuni tipi di tumore della pelle (carcinoma squamocellulare e carcinoma basocellulare), che possono causare alterazioni nell'aspetto o escrescenze della pelle. Se nota qualsiasi cambiamento della pelle durante il trattamento con Imnovid, informi il medico non appena possibile.
- Ricomparsa dell'infezione da epatite B, che può causare ingiallimento della pelle e degli occhi, urine di colore marrone scuro, dolore addominale sul lato destro, febbre e nausea o vomito. Informi immediatamente il medico se nota uno di questi sintomi.
- Eruzione cutanea estesa, temperatura corporea elevata, linfonodi ingrossati e coinvolgimento di altri organi del corpo (reazione a farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici, conosciuta anche come DRESS o sindrome da ipersensibilità a farmaci, necrolisi epidermica tossica o sindrome di Stevens-Johnson). Smetta di prendere pomalidomide se si presentano questi sintomi e si rivolga al suo medico o richieda assistenza sanitaria immediatamente. Vedere anche paragrafo 2.

**Smetta di assumere Imnovid e consulti immediatamente il medico se si verifica uno degli effetti indesiderati gravi sopra elencati: potrebbe essere necessario un trattamento medico urgente.**

### **Altri effetti indesiderati**

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- Respiro corto (dispnea).
- Infezioni dei polmoni (polmonite e bronchite).
- Infezioni del naso, dei seni nasali e della gola causate da batteri o virus.
- Basso numero di globuli rossi, che può causare anemia con conseguente stanchezza e debolezza.
- Bassi livelli di potassio nel sangue (ipokaliemia), che possono causare debolezza, crampi muscolari, dolori muscolari, palpitazioni, formicolio o intorpidimento, dispnea, alterazioni dell'umore.
- Alti livelli di zucchero nel sangue.
- Riduzione dell'appetito.
- Stipsi, diarrea o nausea.
- Vomito.
- Mancanza di energia.
- Difficoltà ad addormentarsi o a rimanere addormentato.
- Capogiro, tremore.
- Spasmo muscolare, debolezza muscolare.
- Dolore osseo, mal di schiena.
- Intorpidimento, formicolio o sensazione di bruciore sulla pelle, dolore alle mani o ai piedi (neuropatia sensitiva periferica).
- Gonfiore del corpo, incluso gonfiore delle braccia e delle gambe.

**Comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- Cadute.
- Emorragia all'interno del cranio.
- Ridotta capacità di muovere o percepire sensazioni nelle mani, nella braccia, nei piedi e nelle gambe a causa di un danno del sistema nervoso (neuropatia sensitivo-motoria periferica).
- Intorpidimento, prurito e sensazione di spilli e aghi sulla pelle (parestesia).
- Sensazione di testa che gira, con difficoltà ad alzarsi e a muoversi normalmente.
- Gonfiore causato da liquidi.
- Orticaria.
- Eruzioni cutanee.
- Prurito.
- Herpes zoster (Fuoco di Sant'Antonio).
- Battito cardiaco rapido e irregolare (fibrillazione atriale).
- Attacco di cuore (dolore al petto che si irradia alle braccia, al collo, alla mandibola, sensazione di sudorazione e mancanza di respiro, nausea o vomito).
- Dolore al torace, infezione al torace.
- Aumento della pressione sanguigna.
- Riduzione simultanea del numero di globuli rossi, di globuli bianchi e di piastrine (pancitopenia) che rende maggiormente soggetti a sanguinamento e lividi. Potrebbe avvertire stanchezza, debolezza e affanno ed è anche più probabile che sviluppi infezioni.
- Riduzione del numero di linfociti (un tipo di globuli bianchi) spesso causata da infezione (linfopenia).
- Bassi livelli di magnesio nel sangue (ipomagnesiemia), che possono causare stanchezza, debolezza generalizzata, crampi muscolari, irritabilità e possono provocare un abbassamento dei livelli di calcio nel sangue (ipocalcemia), con possibile intorpidimento e/o formicolio delle mani, dei piedi o delle labbra, crampi muscolari, debolezza muscolare, stordimento, confusione.
- Bassi livelli di fosfato nel sangue (ipofosfatemia), che possono causare debolezza muscolare e irritabilità o confusione.
- Alti livelli di calcio nel sangue (ipercalemia), che possono causare rallentamento dei riflessi e debolezza della muscolatura scheletrica.

- Alti livelli di potassio nel sangue, che possono causare un'anomalia del ritmo cardiaco.
- Bassi livelli di sodio nel sangue, che possono causare stanchezza e confusione, spasmi muscolari, attacchi epilettici o coma.
- Alti livelli di acido urico nel sangue, che possono causare una forma di artrite denominata gotta.
- Pressione sanguigna bassa, che può causare capogiro o svenimento.
- Sintomi simil-influenzali (influenza).
- Bocca dolorante o secca.
- Alterazione del senso del gusto.
- Dolore addominale, addome gonfio.
- Sensazione di confusione.
- Sentirsi giù di morale (umore depresso)
- Perdita di coscienza, svenimento.
- Offuscamento della vista (cataratta).
- Danno renale.
- Incapacità di urinare.
- Anomalie nei test della funzionalità del fegato.
- Infezione delle vie urinarie, che può causare una sensazione di bruciore durante l'urinazione o la necessità di urinare più spesso.
- Dolore al bacino.
- Perdita di peso.

**Non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- Ictus.
- Infiammazione del fegato (epatite), che può causare prurito, ingiallimento della pelle e del bianco degli occhi (ittero), feci di colore chiaro, urina di colore scuro e dolore addominale.
- Disgregazione delle cellule tumorali, che provoca il rilascio di composti tossici nella circolazione sanguigna (sindrome da lisi tumorale). Ciò può causare problemi ai reni.
- Tiroide non sufficientemente attiva, che può causare sintomi quali stanchezza, letargia, debolezza muscolare, battito cardiaco lento e aumento di peso.

**Non noti** (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili):

- Rigetto del trapianto di organo solido (come cuore o fegato).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Imnovid**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo Scad/EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi Imnovid se nota danneggiamento o segni di manomissione della confezione del medicinale.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Il medicinale non utilizzato deve essere restituito al farmacista al termine del trattamento. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.



## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Imnovid

- Il principio attivo è pomalidomide.
- Gli altri componenti sono mannitolo (E421), amido, pregelatinizzato, e sodio stearil fumarato.

#### Imnovid 1 mg capsula rigida:

- Ogni capsula contiene 1 mg di pomalidomide.
- Il rivestimento della capsula contiene: gelatina, biossido di titanio (E171), indigotina (E132), ossido di ferro giallo (E172) e inchiostro bianco e nero.
- L'inchiostro della dicitura contiene: gomma lacca, biossido di titanio (E171), simeticone, glicole propilenico (E1520) e idrossido di ammonio (E527) (inchiostro bianco) e gomma lacca, ossido di ferro nero (E172), glicole propilenico (E1520) e idrossido di ammonio (E527) (inchiostro nero).

#### Imnovid 2 mg capsula rigida:

- Ogni capsula contiene 2 mg di pomalidomide.
- Il rivestimento della capsula contiene: gelatina, biossido di titanio (E171), indigotina (E132), ossido di ferro giallo (E172), eritrosina (E127) e inchiostro bianco.
- L'inchiostro della dicitura contiene: inchiostro bianco - gomma lacca, biossido di titanio (E171), simeticone, glicole propilenico (E1520) e idrossido di ammonio (E527).

#### Imnovid 3 mg capsula rigida:

- Ogni capsula contiene 3 mg di pomalidomide.
- Il rivestimento della capsula contiene: gelatina, biossido di titanio (E171), indigotina (E132), ossido di ferro giallo (E172) e inchiostro bianco.
- L'inchiostro della dicitura contiene: inchiostro bianco - gomma lacca, biossido di titanio (E171), simeticone, glicole propilenico (E1520) e idrossido di ammonio (E527).

#### Imnovid 4 mg capsula rigida:

- Ogni capsula contiene 4 mg di pomalidomide.
- Il rivestimento della capsula contiene: gelatina, biossido di titanio (E171), indigotina (E132), blu brillante FCF (E133) e inchiostro bianco.
- L'inchiostro della dicitura contiene: inchiostro bianco - gomma lacca, biossido di titanio (E171), simeticone, glicole propilenico (E1520) e idrossido di ammonio (E527).

### Descrizione dell'aspetto di Imnovid e contenuto della confezione

Imnovid 1 mg capsule rigide: testa blu scuro opaco e corpo giallo opaco, recante la scritta "POML 1 mg".

Imnovid 2 mg capsule rigide: testa blu scuro opaco e corpo arancione opaco, recante la scritta "POML 2 mg".

Imnovid 3 mg capsule rigide: testa blu scuro opaco e corpo verde opaco, recante la scritta "POML 3 mg".

Imnovid 4 mg capsule rigide: testa blu scuro opaco e corpo azzurro opaco, recante la scritta "POML 4 mg".

Ogni confezione contiene 14 o 21 capsule. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

## **Produttore**

Celgene Distribution B.V.  
Orteliuslaan 1000  
3528 BD Utrecht  
Paesi Bassi

## **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

## **Altre fonti d'informazioni**

Per informazioni dettagliate e aggiornate su questo medicinale, eseguire la scansione del codice QR sul confezionamento secondario con uno smartphone. Le stesse informazioni sono disponibili anche al seguente indirizzo: [www.imnovid-eu-pil.com](http://www.imnovid-eu-pil.com).

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

**ALLEGATO IV**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI  
DELLA(E) AUTORIZZAZIONE(I) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del(i) Rapporto(i) periodico(i) di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per pomalidomide, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sul rigetto di trapianto di organo solido derivanti dalla letteratura e da segnalazioni spontanee, comprendenti in alcuni casi una stretta relazione temporale, e alla luce di un plausibile meccanismo d'azione, il relatore del PRAC ritiene che sia possibile stabilire un rapporto causale tra pomalidomide e il rigetto di trapianto di organo solido. Il relatore del PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale per i medicinali contenenti pomalidomide dovranno essere modificate di conseguenza.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su pomalidomide il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del(i) medicinale(i) contenente(i) pomalidomide sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio.