

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imnovid 1 mg kietosios kapsulės  
Imnovid 2 mg kietosios kapsulės  
Imnovid 3 mg kietosios kapsulės  
Imnovid 4 mg kietosios kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### Imnovid 1 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 1 mg pomalidomido.

### Imnovid 2 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 2 mg pomalidomido.

### Imnovid 3 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 3 mg pomalidomido.

### Imnovid 4 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 4 mg pomalidomido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

### Imnovid 1 mg kietosios kapsulės

Tamsiai mėlynas matinis viršus ir geltonas matinis pagrindas, su užrašu „POML“ baltu rašalu ir „1 mg“ juodu rašalu, 3 dydis, želatinos kietoji kapsulė.

### Imnovid 2 mg kietosios kapsulės

Tamsiai mėlynas matinis viršus ir oranžinis matinis pagrindas, su užrašu „POML 2 mg“ baltu rašalu, 1 dydis, želatinos kietoji kapsulė.

### Imnovid 3 mg kietosios kapsulės

Tamsiai mėlynas matinis viršus ir žalias matinis pagrindas, su užrašu „POML 3 mg“ baltu rašalu, 1 dydis, želatinos kietoji kapsulė.

### Imnovid 4 mg kietosios kapsulės

Tamsiai mėlynas matinis viršus ir mėlynas matinis pagrindas, su užrašu „POML 4 mg“ baltu rašalu, 1 dydis, želatinos kietoji kapsulė.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Imnovid kartu su bortezomibu ir deksametazonu skirtas suaugusių pacientų, sergančių daugine mieloma, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai vieną gydymo kursą (įskaitant gydymą lenalidomidu), gydymui.

Imnovid kartu su deksametazonu skirtas suaugusių pacientų, sergančių recidyvuojančia ir refrakterine daugine mieloma, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai du gydymo kursus (įskaitant gydymą lenalidomidu ir bortezomibu) ir kuriems po paskutinio gydymo nustatytas ligos progresavimas, gydymui.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas turi būti pradėtas ir stebimas gydytojų, patyrusių gydant daugines mielomas.

Dozavimą tęsti arba koreguoti reikia atsižvelgiant į klinikinius ir laboratorinius duomenis (žr. 4.4 skyrių).

#### Dozavimas

- *Pomalidomidas kartu su bortezomibu ir deksametazonu*

Rekomenduojama pradinė Imnovid dozė yra 4 mg kartą per parą, vartojama per burną 1-14 pasikartojančio 21 dienos ciklo dienas.

Pomalidomidas vartojamas kartu su bortezomibu ir deksametazonu, kaip parodyta 1 lentelėje. Rekomenduojama pradinė bortezomibo dozė yra 1,3 mg/m<sup>2</sup> į veną arba po oda, kartą per parą, vartojama 1 lentelėje nurodytomis dienomis. Rekomenduojama deksametazono dozė yra 20 mg, vartojama per burną, kartą per parą, 1 lentelėje nurodytomis dienomis.

Gydymas pomalidomidu kartu su bortezomibu ir deksametazonu skiriamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

#### **1 lentelė. Rekomenduojama Imnovid dozavimo schema, vartojant kartu su bortezomibu ir deksametazonu**

1-8 ciklas	Diena (21 dienos ciklas)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomidas (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•								
Bortezomibas (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	•			•				•			•										
Deksametazonas (20 mg)*	•	•		•	•			•	•		•	•									

Nuo 9 ciklo	Diena (21 dienos ciklas)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomidas (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•								
Bortezomibas (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	•							•													
Deksametazonas (20 mg) *	•	•						•	•												

\* > 75 metų pacientams žr. skyrių „Ypatingos populiacijos“.

*Pomalidomido dozės koregavimas arba vartojimo nutraukimas*

Norint pradėti naują gydymo pomalidomidu ciklą, neutrofilų skaičius turi būti  $\geq 1 \times 10^9/l$ , o trombocitų skaičius  $\geq 50 \times 10^9/l$ .

Nurodymai, kaip nutraukti gydymą pomalidomidu arba mažinti jo dozę pasireiškus su jo vartojimu susijusioms nepageidaujamos reakcijoms, pateikiami 2 lentelėje, dozių lygiai nurodyti 3 lentelėje toliau:

**2 lentelė. Pomalidomido dozės koregavimo nurodymai<sup>o</sup>**

<b>Toksinis poveikis</b>	<b>Dozės koregavimas</b>
<b>Neutropenija*</b> ANS** $< 0,5 \times 10^9/l$ arba febrili neutropenija ( $\geq 38,5$ °C temperatūra ir $< 1 \times 10^9/l$ ANS)	Laikinais nutraukti gydymą pomalidomidu likusią ciklo dalį. Kas savaitę atlikti BKT***.
ANS vėl pasiekia $\geq 1 \times 10^9/l$	Vėl skirti vartoti pomalidomidą, sumažinus ankstesnę dozę vienu lygiu.
Kiekvienas kitas sumažėjimas $< 0,5 \times 10^9/l$	Laikinais nutraukti gydymą pomalidomidu.
ANS vėl pasiekia $\geq 1 \times 10^9/l$	Vėl skirti vartoti pomalidomidą, sumažinus ankstesnę dozę vienu lygiu.
<b>Trombocitopenija</b> Trombocitų skaičius $< 25 \times 10^9/l$	Laikinais nutraukti gydymą pomalidomidu likusią ciklo dalį. Kas savaitę atlikti BKT***.
Trombocitų skaičius vėl pasiekia $\geq 50 \times 10^9/l$	Vėl skirti vartoti pomalidomidą, sumažinus ankstesnę dozę vienu lygiu.
Kiekvienas kitas sumažėjimas $< 25 \times 10^9/l$	Laikinais nutraukti gydymą pomalidomidu.
Trombocitų skaičius vėl pasiekia $\geq 50 \times 10^9/l$	Vėl skirti vartoti pomalidomidą, sumažinus ankstesnę dozę vienu lygiu.
<b>Išbėrimas</b> Išbėrimas = 2-3 laipsnio	Apsvarstyti galimybę laikinai arba visiškai nutraukti gydymą pomalidomidu.
Išbėrimas = 4 laipsnio arba odos lupimasis (įskaitant angioneurozinę edemą, anafilaksinę reakciją, eksfoliacinį ar pūslinį išbėrimą arba įtarus Stivenso-Džonsono sindromą (SDS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ar reakciją į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (VRESS))	Visiškai nutraukti gydymą (žr. 4.4 skyrių).
<b>Kita</b> Kiti $\geq 3$ laipsnio su pomalidomidu susiję nepageidaujami reiškiniai	Laikinais nutraukti gydymą pomalidomidu likusią ciklo dalį. Tęsti kitą ciklą, sumažinus ankstesnę dozę vienu lygiu (nepageidaujamas reiškinys turi išnykti arba pagerėti iki $\leq 2$ laipsnio prieš atnaujinant dozavimą).

<sup>o</sup> Dozės koregavimo nurodymai šioje lentelėje taikomi vartojant pomalidomidą kartu su bortezomibu ir deksametazonu ir vartojant pomalidomidą kartu su deksametazonu.

\*Neutropenijos atveju gydytojas turi apsvarstyti augimo faktorių vartojimą. \*\*ANS – absoliutus neutrofilų skaičius; \*\*\*BKT – bendras kraujo tyrimas (ang. *Complete Blood Count, CBC*).

### 3 lentelė. Pomalidomido dozės mažinimas<sup>90</sup>

Dozės lygis	Geriamoji pomalidomido dozė
Pradinė dozė	4 mg
Dozės lygis -1	3 mg
Dozės lygis -2	2 mg
Dozės lygis -3	1 mg

<sup>90</sup>Dozės mažinimo nurodymai šioje lentelėje taikomi vartojant pomalidomidą kartu su bortezomibu ir deksametazonu ir vartojant pomalidomidą kartu su deksametazonu.

Jei nepageidaujamos reakcijos pasireiškia sumažinus dozę iki 1 mg, vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti.

#### Stiprūs CYP1A2 inhibitoriai

Jei stiprūs CYP1A2 inhibitoriai (pvz., ciprofloksacinas, enoksacinas ir fluvoksaminas) vartojami kartu su pomalidomidu, pomalidomido dozę reikia sumažinti 50 % (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

#### *Bortezomibo dozės koregavimas arba laikinas vartojimo nutraukimas*

Nurodymus, kaip laikinai nutraukti arba mažinti bortezomibo dozę pasireiškus su jo vartojimu susijusioms nepageidaujamos reakcijoms, gydytojai turi žiūrėti bortezomibo preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

#### *Deksametozano dozės koregavimas arba laikinas vartojimo nutraukimas*

Nurodymai, kaip laikinai nutraukti arba sumažinti dozę dėl su mažomis deksametozono dozėmis susijusių nepageidaujamų reakcijų, pateikiami 4 ir 5 lentelėse toliau. Tačiau sprendimą laikinai nutraukti arba atnaujinti dozės vartojimą priima gydytojas remdamasis preparato charakteristikų santrauka (PCS).

### 4 lentelė. Deksametozano dozės koregavimo nurodymai

Toksinis poveikis	Dozės koregavimas
1-2 laipsnio dispepsija	Išlaikyti dozę ir gydyti histamino (H <sub>2</sub> ) receptorių blokatoriais ar jiems ekvivalentiškais vaistiniais preparatais. Jei simptomai išlieka, sumažinti dozę vienu lygiu.
≥ 3 laipsnio dispepsija	Laikinai nutraukti gydymą, kol simptomai taps kontroliuojami. Papildomai skirti H <sub>2</sub> receptorių blokatoriaus ir vėl skirti vartoti, sumažinus ankstesnę dozę vienu lygiu.
≥ 3 laipsnio edema	Jei reikia, vartoti diuretikų ir sumažinti dozę vienu lygiu.
≥ 2 laipsnio sumišimas ir nuotaikų kaita	Laikinai nutraukti gydymą, kol simptomai išnyks. Vėl skirti vartoti, sumažinus ankstesnę dozę vienu lygiu.
≥ 2 laipsnio raumenų silpnumas	Laikinai nutraukti gydymą, kol raumenų silpnumas bus ≤ 1 laipsnio. Vėl skirti vartoti, sumažinus ankstesnę dozę vienu lygiu.
≥ 3 laipsnio hiperglikemija	Sumažinti dozę vienu lygiu. Jei reikia, gydyti insulinu arba geriamaisiais gliukozės kieki mažinančiais preparatais.
Ūminis pankreatitas	Nutraukti gydymo deksametazonu kursą.

<b>Toksinis poveikis</b>	<b>Dozės koregavimas</b>
Kitos $\geq 3$ laipsnio su deksametazonu susijusios nepageidaujamos reakcijos	Nutraukti gydymą deksametazonu, kol nepageidaujama reakcija sumažės iki $\leq 2$ laipsnio. Vėl skirti vartoti, sumažinus ankstesnę dozę vienu lygiu.

Jei toksinis poveikis išlieka ilgiau nei 14 dienų, deksametazono dozė bus vėl skirta, sumažinus ankstesnę dozę vienu lygiu.

#### **5 lentelė. Deksametazono dozės mažinimas**

<b>Dozės lygis</b>	<b><math>\leq 75</math> metų</b>	<b><math>&gt; 75</math> metų</b>
	<b>Dozė (1-8 ciklas: 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dienas <math>\geq 9</math> ciklas: 1, 2, 8, 9 kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dienas)</b>	<b>Dozė (1-8 ciklas: 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dienas <math>\geq 9</math> ciklas: 1, 2, 8, 9 kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dienas)</b>
Pradinė dozė	20 mg	10 mg
Dozės lygis -1	12 mg	6 mg
Dozės lygis -2	8 mg	4 mg

Deksametazono vartojimą reikia nutraukti, jeigu  $\leq 75$  metų pacientas netoleruoja 8 mg arba  $> 75$  metų pacientas netoleruoja 4 mg.

Jeigu bet kurio gydymo kurso komponento vartojimas visiškai nutraukiamas, likusių vaistinių preparatų vartojimas tęsiamas gydytojo nuožiūra.

- *Pomalidomidas kartu su deksametazonu*

Rekomenduojama pradinė Imnovid dozė yra 4 mg kartą per parą, vartojama per burną nuo 1 iki 21 kiekvieno 28 dienų gydymo ciklo dienos.

Rekomenduojama deksametazono dozė yra 40 mg kartą per parą, vartojama per burną 1, 8, 15 ir 22 kiekvieno 28 dienų ciklo dienas.

Gydymas pomalidomidu kartu su deksametazonu turi būti skiriamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

#### *Pomalidomido dozės koregavimas arba laikinas vartojimo nutraukimas*

Nurodymai, kaip laikinai nutraukti ar sumažinti dozę dėl su pomalidomidu susijusių nepageidaujamų reakcijų, pateikiami 2 ir 3 lentelėse.

#### *Deksametazono dozės koregavimas arba vartojimo nutraukimas*

Nurodymai, kaip koreguoti dozę pasireiškus su deksametazonu susijusioms nepageidaujamos reakcijoms, pateikiami 4 lentelėje. Nurodymai, kaip mažinti dozę pasireiškus su deksametazono vartojimu susijusioms nepageidaujamos reakcijoms, pateikiami toliau 6 lentelėje. Tačiau sprendimą laikinai nutraukti ar vėl pradėti vartoti vaistą priima gydytojas remdamasis reparato charakteristikų santrauka (PCS).

#### 6 lentelė. Deksametazono dozės mažinimas

Dozės lygis	≤ 75 metų 1, 8, 15 ir 22 kiekvieno 28 dienų ciklo dianas	> 75 metų 1, 8, 15 ir 22 kiekvieno 28 dienų ciklo dianas
Pradinė dozė	40 mg	20 mg
Dozės lygis -1	20 mg	12 mg
Dozės lygis -2	10 mg	8 mg

Deksametazono vartojimą reikia nutraukti, jeigu ≤ 75 metų pacientas netoleruoja 10 mg arba > 75 metų pacientas netoleruoja 8 mg.

#### Ypatingos populiacijos

##### *Senyvi žmonės*

- *Pomalidomidas kartu su bortezomibu ir deksametazonu*

Pomalidomido dozės koreguoti nereikia.

Informaciją apie bortezomibą, skiriamą kartu su Imnovid, žr. atitinkamą esamą PCS.

> 75 metų pacientams rekomenduojama pradinė deksametazono dozė yra:

- nuo 1 iki 8 ciklo: 10 mg kartą per parą 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ir 12 kiekvieno 21 dienos ciklo dieną;
- nuo 9 ciklo: 10 mg kartą per parą 1, 2, 8 ir 9 kiekvieno 21 dienos ciklo dieną.

- *Pomalidomidas kartu su deksametazonu*

Pomalidomido dozės koreguoti nereikia.

> 75 metų pacientams pradinė deksametazono dozė yra:

- 20 mg kartą per parą, vartojama 1, 8, 15 ir 22 kiekvieno 28 dienų ciklo dienas.

##### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientai, kurių bendras bilirubino kiekis serume yra > 1,5 x VNR (viršutinė normos riba), į klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo. Kepenų funkcijos sutrikimas turi vidutinį poveikį pomalidomido farmakokinetikai (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, vertinant pagal *Child-Pugh* kriterijus, pradinės pomalidomido dozės koreguoti nereikia. Tačiau, reikia atidžiai stebėti, ar pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, nepasireiškia nepageidaujamos reakcijos ir, jei reikia, mažinti dozę arba nutraukti pomalidomido vartojimą.

##### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, pomalidomido dozės koreguoti nereikia. Hemodializės dienomis pacientai pomalidomido dozę turi vartoti po hemodializės.

##### *Vaikų populiacija*

Be patvirtintų indikacijų, buvo tiriamas pomalidomido poveikis 4–18 metų vaikams, kurie serga pasikartojančiais ar progresuojančiais smegenų navikais. Tyrimų rezultatai neleido daryti išvados, kad tokio vaistinio preparato vartojimo nauda yra didesnė už riziką. Šiuo metu turimi duomenys yra aprašyti 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose. Pomalidomidas nėra skirtas vaikams nuo 0 iki 17 metų dauginės mielomos indikacijai.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Imnovid kietosios kapsulės turi būti vartojamos per burną kasdien tuo pačiu laiku. Kapsulių negalima atidaryti, laužyti ar kramtyti (žr. 6.6 skyrių). Kapsules reikia praryti nepažeistas, geriausia – užsigeriant vandeniu, su maistu ar be jo. Jeigu pacientas vieną dieną pamiršo išgerti pomalidomido

dozę, tada jis turi išgerti įprastą skirtą dozę įprastu laiku kitą dieną. Pacientams negalima koreguoti dozės norint kompensuoti ankstesnėmis dienomis praleistą dozę.

Išimant kapsulę iš lizdinės plokštelės, rekomenduojama spausti tik vieną kapsulės galą, taip sumažinant kapsulės deformavimo arba perlaužimo riziką.

Informaciją apie kitų vaistinių preparatų, skiriamų kartu su Imnovid, vartojimą žr. atitinkamą esamą PCS.

### 4.3 Kontraindikacijos

- Nėštumas.
- Vaisingos moterys, nebent įvykdytos visos nėštumo prevencijos programos sąlygos (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Pacientai, vyrai, nesugebantys naudotis reikiamomis kontraceptinėmis priemonėmis (žr. 4.4 skyrių).
- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Informaciją apie kitų vaistinių preparatų, skiriamų kartu su Imnovid, vartojimą žr. atitinkamą esamą PCS.

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### Teratogeninis poveikis

Pomalidomido negalima vartoti nėštumo metu, nes tikėtinas teratogeninis poveikis. Pomalidomido struktūra panaši į talidomido. Talidomidas yra žinoma teratogeninė veiklioji medžiaga žmogui, kuri sukelia sunkius, gyvybei pavojingus apsigimimus. Žiurkėms ir triušiams duodant pomalidomido pagrindinių organų formavimosi laikotarpiu, nustatytas teratogeninis pomalidomido poveikis (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo prevencijos programos sąlygos turi būti įgyvendintos visoms pacientėms, nebent yra akivaizdus įrodymas, kad pacientė yra nevaisinga.

#### Nevaisingos moters kriterijai

Pacientė moteris ar paciento vyro partnerė laikoma nevaisinga, jei ji atitinka bent vieną iš toliau nurodytų kriterijų:

- Amžius  $\geq 50$  metų ir natūrali amenorėja trunka  $\geq 1$  metus (amenorėja dėl vėžio gydymo arba žindymo metu neatmeta pastojimo galimybės).
- Gydytojo ginekologo patvirtintas ankstyvas kiaušidžių nepakankamumas.
- Anksčiau atlikta abipusė gimdos priedų pašalinimo operacija ar histerektomija.
- XY genotipas, Ternerio (Turner) sindromas, gimdos agenezė.

#### Patarimai

Vaisingai moteriai pomalidomido negalima vartoti, išskyrus toliau nurodytus atvejus.

- Ji supranta galimą teratogeninio poveikio riziką dar negimusiam vaikui.
- Ji supranta veiksmingos ir nenutrūkstamos kontracepcijos poreikį mažiausiai 4 savaites prieš pradedant gydymą, viso gydymo metu ir mažiausiai 4 savaites po gydymo pabaigos.
- Net jei vaisingai moteriai yra amenorėja, ji turi atsižvelgti į visus patarimus dėl veiksmingos kontracepcijos.
- Ji turi sugebėti naudotis veiksmingomis kontracepcijos priemonėmis.
- Ji yra informuota ir supranta galimas nėštumo pasekmes ir skubios konsultacijos poreikį iškilus nėštumo tikimybei.
- Ji supranta poreikį pradėti gydymą, kai tik po neigiamo nėštumo testo gaus pomalidomidą.



- Ji supranta poreikį ir sutinka atlikinėti nėštumo testą mažiausiai kas 4 savaites, nebent jai yra patvirtinta kiaušintakių sterilizacija.
- Ji patvirtina, kad supranta su pomalidomido vartojimu susijusią riziką bei būtinas atsargumo priemones.

Vaistinių preparatą vaisingai moteriai skiriantis gydytojas turi būti įsitikinęs, kad:

- pacientė laikysis Nėštumo prevencijos programos sąlygų, įskaitant patvirtinimą, kad ji gerai suprato šias sąlygas;
- pacientė patvirtina anksčiau minėtas sąlygas.

Farmakokinetikos duomenys rodo, kad pomalidomidas gydymo metu patenka į jį vartojančiųjų vyrų spermą. Atsargumo dėlei visi pomalidomidą vartojantys pacientai vyrai, ypač priklausantys specialioms populiacijoms, kurių eliminacijos laikas gali būti ilgesnis, pvz., dėl sutrikusios kepenų funkcijos, turi įvykdyti toliau pateiktas sąlygas.

- Jis supranta galimą teratogeninio poveikio riziką, jei turi lytinių santykių su nėščia arba vaisinga moterimi.
- Jis supranta, kad reikia naudoti prezervatyvą lytinių santykių su nėščia arba vaisinga moterimi metu, jei ji nenaudoja veiksmingo kontracepcijos metodo, gydymo metu (įskaitant laikinus gydymo nutraukimus) ir 7 dienas po laikino ir (arba) visiško gydymo nutraukimo. Vyrams, kuriems atlikta vazektomija, taip pat reikia naudoti prezervatyvą lytinių santykių su nėščia arba vaisinga moterimi metu, nes sėklos skystyje gali būti pomalidomido likučių, nesant spermatozoidų.
- Jis supranta, kad jeigu jo partnerė pastoja jam vartojant pomalidomidą arba 7 dienas po jo vartojimo nutraukimo, jis turi nedelsdamas informuoti savo gydytoją, taip pat supranta, kad rekomenduojama nukreipti partnerę teratologijos srityje dirbančio gydytojo konsultacijai, ištyrimui bei stebėjimui.

### Kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti mažiausiai vieną veiksmingą kontracepcijos metodą mažiausiai 4 savaites prieš pradėdamos gydymą, gydymo metu ir mažiausiai 4 savaites po gydymo pomalidomidu pabaigos, net ir laikinai nutraukus gydymą, išskyrus tuos atvejus, kai pacientė visiškai ir nuolatos susilaiko nuo lytinių santykių, tai patvirtinant kas mėnesį. Jei pacientas nevartoja veiksmingos kontracepcijos, jis turi būti nukreiptas pas atitinkamos srities sveikatos priežiūros specialistą, kad pradėtų naudoti kontracepcijos priemones.

Gali būti apsvarstomi šie tinkamos kontracepcijos metodų pavyzdžiai:

- kontraceptinis implantas;
- levonorgestrelį atpalaiduojanti vartojimo į gimdą sistema;
- medroksiprogesterono acetato depo injekcija;
- kiaušintakių sterilizacija;
- lytiniai santykiai tik su vyru, kuriam atlikta vazektomija, kuri patvirtinta dviem neigiamais ejakuliatu tyrimais;
- ovuliaciją slopinančios tik progestogeno turinčios kontraceptinės tabletės (t.y. dezogestrelis).

Dėl padidėjusios venų trombozės rizikos daugine mieloma sergančioms ir pomalidomidą bei deksametazoną vartojančioms pacientėms nerekomenduojama vartoti sudėtinės geriamosios kontracepcijos tablečių (taip pat žr. 4.5 skyrių). Jei pacientė vartoja sudėtinius geriamuosius kontraceptikus, turi būti apsvarstytas šio kontracepcijos metodo pakeitimas vienu iš anksčiau pateiktų veiksmingų kontracepcijos metodų. Venų trombozės rizika išlieka dar 4-6 savaites po sudėtinių geriamųjų kontraceptikų vartojimo nutraukimo. Kontraceptinių steroidų veiksmingumas gali sumažėti gydymo su deksametazonu metu (žr. 4.5 skyrių).

Implantai ir levonorgestrelį atpalaiduojančios vartojimo į gimdą sistemos yra susijusios su padidėjusia infekcijos patekimo rizika jų įdėjimo metu bei nereguliaraus kraujavimo iš makšties rizika. Ypač pacientams, kuriems yra neutropenija, turi būti apsvarstomas profilaktinis antibiotikų skyrimas.

Varį atpalaiduojančių vartojimo į gimdą sistemų įvedimas nėra rekomenduojamas dėl potencialios infekcijos patekimo rizikos įdėjimo metu ir kraujo praradimo menstruacijų metu, kas galėtų kelti pavojų pacientėms, kurioms yra sunki neutropenija ar sunki trombocitopenija.

### Nėštumo testai

Remiantis mūsų praktika, mediciniškai patikimus nėštumo testus, kurių minimalus jautrumas yra 25 mTV/ml, vaisingos moterys turi atlikti taip, kaip nurodyta toliau. Tai taikytina ir toms vaisingoms moterims, kurios praktikuoja visišką ir nuolatinį susilaikymą nuo lytinių santykių. Idealiu atveju nėštumo testas turi būti atliktas ir vaistinis preparatas turi būti paskirtas ir išduotas tą pačią dieną. Pomalidomidas vaisingoms moterims turi būti išduotas per 7 dienas po jo išrašymo.

### *Prieš pradėdant gydymą*

Medikui prižiūrint nėštumo tyrimas turi būti atliktas konsultacijos, kurios metu skiriamas pomalidomidas, metu arba likus 3 dienoms iki šio vizito pas vaistus skiriantį gydytoją pacientei, kuri pastarąsias 4 savaites vartojo veiksmingą kontracepciją. Tyrimas turi užtikrinti, kad gydymą pomalidomidu pradėdanti pacientė nėra nėščia.

### *Stebėjimas ir gydymo pabaiga*

Medikui prižiūrint nėštumo tyrimas turi būti kartojamas mažiausiai kas 4 savaites, įskaitant mažiausiai 4 savaites po gydymo pabaigos, nebent yra patvirtintas kiaušintakių sterilizacijos atvejis. Šie nėštumo testai turi būti atliekami apsilankymo pas vaistus skiriantį gydytoją dieną arba likus 3 dienoms iki apsilankymo.

### Papildomos atsargumo priemonės

Pacientas turi būti įspėtas niekuomet neduoti šio vaistinio preparato kitam asmeniui ir pabaigus gydymą grąžinti visas nesuvaldytas kapsules savo vaistininkui.

Gydymo metu (įskaitant laikinus gydymo nutraukimus) ir 7 dienas po gydymo pomalidomidu nutraukimo pacientas negali būti kraujo, sėklos arba spermos donoru.

Ruošdami lizdinę plokštelę arba kapsulę, sveikatos priežiūros specialistai ir globėjai turi mūvėti vienkartinę pirštines. Moterims, kurios yra nėščios arba įtaria, kad galbūt yra nėščios, lizdinės plokštelės arba kapsulės ruošti negalima (žr. 6.6 skyrių).

### Šviečiamoji medžiaga, preparato receptų išrašymo ir išdavimo apribojimai

Siekdamas padėti pacientams išvengti pomalidomido poveikio vaisiui, registruotojas pateiks informacinę medžiagą sveikatos priežiūros specialistams, kad būtų sustiprintas perspėjimas apie galimą teratogeninį pomalidomido poveikį, kad prieš pradėdant gydymą šiuo vaistiniu preparatu būtų patariama kontracepcijos klausimais ir patariama dėl būtinybės atlikti nėštumo testus. Preparatą išrašantis asmuo turi informuoti pacientą apie galimą teratogeninio poveikio riziką ir griežtas nėštumo prevencijos priemones, kaip aprašyta Nėštumo prevencijos programoje, ir pateikti pacientams atitinkamą pacientams skirtą šviečiamąją brošiūrą, paciento kortelę ir (arba) atitinkamą priemonę, vadovaujantis įdiegta nacionaline pacientų kortelių sistema. Bendradarbiaujant su kiekviena nacionaline kompetentinga institucija, buvo įgyvendinta nacionalinė kontroliuojamo paskirstymo sistema. Į kontroliuojamo paskirstymo sistemą įeina paciento kortelės ir (arba) lygiavertės receptų išrašymo ir (arba) vaisto išdavimo kontrolės priemonės naudojimas ir išsamių su indikacija susijusių duomenų rinkimas, siekiant stebėti preparato vartojimą ne pagal indikacijas šalies teritorijoje. Idealiu atveju nėštumo testas turi būti atliktas ir vaistas turi būti paskirtas ir išduotas tą pačią dieną. Vaisingo amžiaus moterims pomalidomidas turi būti išduodamas per 7 dienas nuo preparato skyrimo ir medikui prižiūrint gavus neigiamą nėštumo testo rezultatą. Vaisingo amžiaus moterims receptai gali galioti ne ilgiau nei 4 gydymo savaites, laikantis patvirtintoms indikacijoms taikomo dozavimo režimo (žr. 4.2 skyrių), visiems kitiems pacientams – ne ilgiau nei 12 savaičių.

## Hematologiniai reiškiniai

Pacientams su recidyvuojančia ir (arba) refrakterine daugine mieloma, kurią lydėjo anemija ir trombocitopenija, dažniausiai nustatyta 3-ojo ar 4-ojo laipsnio nepageidaujama hematologinė reakcija buvo neutropenija. Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia nepageidaujamos hematologinės reakcijos, ypač neutropenija. Pacientams reikia patarti pranešti apie trumpalaikį karščiavimą nedelsiant. Gydytojai turi stebėti, ar pacientams nėra kraujavimo, įskaitant kraujavimą iš nosies, požymių, ypač kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie didina kraujavimo riziką (žr. 4.8 skyrių). Pradinio įvertinimo metu, pirmąsias 8 savaites ir po to kas mėnesį reikia kas savaitę atlikti bendrą kraujo tyrimą. Gali reikėti koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių). Pacientams gali reikėti papildomai vartoti kraujo preparatų ir (arba) augimo faktorių.

## Tromboemboliniai reiškiniai

Pomalidomidą kartu su bortezomibu ir deksametazonu arba kartu su deksametazonu vartojantiems pacientams pasireiškė tromboemboliniai reiškiniai (daugiausiai giliųjų venų trombozės ir plaučių embolijos) bei arterijų trombozės reiškiniai (miokardo infarktas ir galvos smegenų kraujotakos sutrikimas). Todėl pacientus, kuriems yra žinomų tromboembolijos rizikos veiksnių, įskaitant ankstesnę trombozę, reikia atidžiai stebėti. Reikia imtis veiksnių mėginant sumažinti visus valdomuosius rizikos veiksnius (pvz., rūkymą, padidėjusį kraujospūdį ir hiperlipidemiją). Pacientams ir gydytojams patariama stebėti, ar neatsiranda tromboembolijos požymių ir simptomų. Pacientams reikia nurodyti kreiptis į gydytoją, jei pasireiškia tokie simptomai kaip dusulys, krūtinės skausmas, rankų ar kojų patinimas. Rekomenduojama vartoti trombo susidarymą mažinančių vaistų (jei tai nėra kontraindikuotina) (pvz., acetilsalicilo rūgštį, varfariną, hepariną ar klopidogrelį), ypač pacientams, kuriems yra papildomų trombozės rizikos veiksnių. Sprendimas vartoti trombo susidarymą mažinančių vaistų turi būti priimtas atidžiai įvertinus individualius paciento rizikos veiksnius. Klinikinių tyrimų metu pacientai profilaktiškai vartojo acetilsalicilo rūgštį ar kitų trombo susidarymą mažinančių vaistų. Eritropoezę skatinančių preparatų vartojimas yra susijęs su trombozės reiškiniais, įskaitant tromboemboliją, riziką. Todėl eritropoezę skatinančius preparatus, taip pat kitus preparatus, galinčius didinti tromboembolinių reiškinų riziką, reikia vartoti atsargiai.

## Skyd liaukės sutrikimai

Gauta pranešimų apie hipotirozės atvejus. Prieš pradėdant gydymą, rekomenduojama optimaliai kontroliuoti lydinčias būkles, kurios veikia skyd liaukės funkciją. Rekomenduojama gydymo pradžioje ir vėliau stebėti skyd liaukės funkciją.

## Periferinė neuropatija

Pacientai, sergantys nepraeančia  $\geq 2$  laipsnio periferine neuropatija, į klinikinius pomalidomido tyrimus įtraukti nebuvo. Tokius pacientus pomalidomidu reikia gydyti ypač atsargiai.

## Reikšmingas širdies funkcijos sutrikimas

Pacientai, kuriems nustatytas reikšmingas širdies funkcijos sutrikimas (stazinis širdies nepakankamumas [III ar IV funkcinė klasė pagal NYHA (angl. *NY Heart Association*) klasifikaciją]; miokardo infarktas per 12 mėnesių nuo tyrimo pradžios; nestabilioji ar prastai kontroliuojama krūtinės angina), į klinikinius pomalidomido tyrimus įtraukti nebuvo. Nustatyta širdies reiškinų, įskaitant stazinį širdies nepakankamumą, plaučių edemą ir prieširdžių virpėjimą (žr. 4.8 skyrių), daugiausia pacientams, kurie jau serga širdies liga arba kuriems yra širdies reiškinų rizikos veiksnių. Tokius pacientus pomalidomidu reikia gydyti ypač atsargiai, reguliariai stebint, ar neatsirado širdies reiškinų požymių ar simptomų.

## Naviko lizės sindromas

Didžiausia naviko lizės sindromo rizika yra tiems pacientams, kurių navikas iki gydymo labai išvešėjęs. Šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti ir imtis reikiamų atsargumo priemonių.

### Antrieji pirminiai piktybiniai navikai

Pomalidomidą vartojantiems pacientams nustatyti antrieji pirminiai piktybiniai navikai, pvz., nemelanominis odos vėžys (žr. 4.8 skyrių). Prieš gydymą ir gydymo metu gydytojai, taikydami standartinę vėžio patikrą, turi atidžiai įvertinti, ar pacientams neatsirado antrųjų pirminių navikų ir pradėti gydymą pagal indikacijas.

### Alerginės reakcijos ir sunkios odos reakcijos

Vartojant pomalidomidą nustatyta angioneurozinė edema, anafilaksinė reakcija ir sunkios dermatologinės reakcijos, įskaitant SDS, TEN ir VRESS (žr. 4.8 skyrių). Vaistinių preparatų skiriantis gydytojas pacientus turi įspėti dėl šių reakcijų požymių ir simptomų, pacientams reikia nurodyti nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jeigu jiems pasireiškia šių simptomų. Pomalidomido vartojimą reikia nutraukti pasireiškus eksfoliaciniam ar pūliniam išbėrimui arba įtarus SDS, TEN arba VRESS; šioms reakcijoms išnykus, vartojimo tęsti negalima. Pacientai, kuriems yra pasireiškę sunkių alerginių reakcijų vartojant talidomidą arba lenalidomidą, į klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo, jiems gali būti didesnė padidėjusio jautrumo rizika ir jiems pomalidomido skirti negalima. Pasireiškus 2–3 laipsnio odos bėrimui, reikia apsvarstyti galimybę laikinai arba visiškai nutraukti pomalidomido vartojimą. Pasireiškus angioneurozinei edemai ir anafilaksinei reakcijai, pomalidomido vartojimą reikia visiškai nutraukti.

### Svaigulys ir sumišimas

Vartojant pomalidomidą, nustatyti svaigulio ir sumišimo būsenos atvejai. Pacientai turi vengti situacijų, kuriose gali pasireikšti svaigulys ir sumišimas, bei nevartoti kitų vaistinių preparatų, kurie gali sukelti svaigulį ar sumišimą, prieš tai nepasitarę su medikais.

### Intersticinė plaučių liga (IPL)

Vartojant pomalidomidą, nustatyta IPL ir susiję reiškiniai, įskaitant pneumonito atvejus. Reikia atidžiai įvertinti pacientus, kuriems nustatytas ūminis ligos pasireiškimas arba nepaaiškinamas plaučių simptomų pasunkėjimas, kad būtų atmesta IPL galimybė. Kol bus iširti šie simptomai, gydymą pomalidomidu reikia nutraukti, o jei patvirtinta IPL, reikia pradėti atitinkamą gydymą. Gydymą pomalidomidu galima tęsti tik kruopščiai įvertinus jo naudą ir riziką.

### Kepenų sutrikimai

Pomalidomidu gydomiems pacientams nustatytas labai padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas ir bilirubino kiekis (žr. 4.8 skyrių). Taip pat nustatyta hepatito, dėl kurio reikėjo nutraukti pomalidomido vartojimą, atvejų. Rekomenduojama pirmuosius 6 gydymo pomalidomidu mėnesius ir po to, jei yra klinikinių indikacijų, reguliariai stebėti kepenų veiklą.

### Infekcijos

Pacientams, vartojantiems pomalidomidą kartu su deksametazonu, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu (HBV), retai nustatyta hepatito B reaktyvacija. Kai kuriais iš šių atvejų išsivystė ūminis kepenų nepakankamumas, dėl kurio reikėjo nutraukti pomalidomido vartojimą. Prieš pradėdant gydymą pomalidomidu reikia iširti, ar nėra hepatito B viruso. Pacientams, kuriems tyrimais nustatyta HBV infekcija, rekomenduojama pasitarti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties. Pomalidomido ir deksametazono derinį atsargiai reikia vartoti pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu (HBV), įskaitant pacientus, kuriems nustatyta antikūnų prieš HBc, bet nenustatyta HbsAg. Viso gydymo metu reikia atidžiai stebėti, ar šiems pacientams nepasireiškia aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų.

## Progresuojanti daugiažidinė leukoencefalopatija (PDL)

Vartojant pomalidomidą, gauta pranešimų apie progresuojančios daugiažidinės leukoencefalopatijos atvejus, įskaitant mirtinus atvejus. Apie PDL buvo pranešta praėjus nuo kelių mėnesių iki kelerių metų nuo gydymo pomalidomidu pradžios. Paprastai apie tokius atvejus buvo pranešama, kai pacientai tuo pat metu vartojo deksametazoną arba pacientai prieš tai buvo gydyti kitais imuninę sistemą slopinančiais chemoterapiniais vaistiniais preparatais. Gydytojai turi reguliariai tikrinti pacientų sveikatos būklę ir apsvarstyti PDL galimybę atlikdami diferencinę diagnostiką pacientams, kuriems pasireiškia nauji arba sunkėjantys neurologiniai simptomai, taip pat kognityviniai arba su elgesiu susiję požymiai arba simptomai. Pacientams taip pat reikia patarti informuoti savo partnerį (-ę) arba juos slaugančius asmenis apie jiems taikomą gydymą, nes šie žmonės gali pastebėti simptomus, kurių pats pacientas gali nepastebėti.

Vertinant PDL galimybę, reikia atlikti neurologinį vertinimą, galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimą ir cerebrospinalinio skysčio analizę dėl *John Cunningham* viruso (JCV) DNR polimerazės grandininės reakcijos (PGR) būdu arba atliekant galvos smegenų biopsiją su tyrimu dėl JCV. Gavus neigiamus analizės dėl JCV PGR būdu rezultatus, PDL galimybės negalima atmesti. Nepavykus nustatyti kitos diagnozės, galima pagrįsti tolesnį paciento būklės stebėjimą ir atlikti papildomus tyrimus.

Įtarus PDL, nebegalima toliau vartoti vaistinio preparato, kol nebus atmesta PDL galimybė. Patvirtinus PDL, būtina visiškai nutraukti gydymą pomalidomidu.

### Natrio kiekis

Vienoje šio vaistinio preparato kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Informaciją apie kitų vaistinių preparatų, skiriamų kartu su Imnovid, vartojimą žr. atitinkamą esamą PCS.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### Pomalidomido poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Pomalidomidas neturėtų sukelti kliniškai reikšmingos farmakokinetinės vaistų tarpusavio sąveikos dėl P450 izofermentų slopinimo ar indukcijos arba nešiklių slopinimo, vartojant kartu su šių fermentų ar nešiklių substratais. Galima tokių vaistų tarpusavio sąveika, įskaitant galimą pomalidomido poveikį sudėtinių geriamųjų kontraceptikų farmakokinetikai, kliniškai neištirta (žr. 4.4 skyrių „Teratogeninis poveikis“).

### Kitų vaistinių preparatų poveikis pomalidomidui

Pomalidomidą iš dalies metabolizuoja CYP1A2 ir CYP3A4/5. Jis taip pat yra P-glikoproteino substratas. Vartojant pomalidomidą kartu su stipriu CYP3A4/5 ir P-gp inhibitoriumi ketokonazolu arba stipriu CYP3A4/5 induktoriumi karbamazepinu, kliniškai reikšmingo poveikio pomalidomido ekspozicijai nenustatyta. Kartu vartojant stiprų CYP1A2 inhibitorių fluvoksaminą su pomalidomidu ir ketokonazolu, vidutinė pomalidomido ekspozicija padidėjo 107 % su 90 % pasikliautiniu intervalu [nuo 91 % iki 124 %], palyginti su pomalidomido vartojimu tik su ketokonazolu. Atliekant antrąjį tyrimą, skirtą įvertinti CYP1A2 inhibitoriaus įtaką metabolizmo pokyčiams, nustatyta, kad vartojant fluvoksamino ir pomalidomido derinį, vidutinė pomalidomido ekspozicija padidėjo 125 % su 90 % pasikliautiniu intervalu [nuo 98 % iki 157 %], palyginti su vien pomalidomido vartojimu. Jei stiprūs CYP1A2 inhibitoriai (ciprofloksacinas, enoksacinas ir fluvoksaminas) vartojami kartu su pomalidomidu, pomalidomido dozė reikia sumažinti 50 %.

## Deksametazonas

Daugine mieloma sergantiems pacientams vartojant kelias iki 4 mg pomalidomido dozes kartu su 20-40 mg deksametazono (silpnu ar vidutinio stiprumo kelių CYP fermentų, įskaitant CYP3A, induktoriumi) doze, poveikio pomalidomido farmakokinetikai, lyginant su atskirai vartojamu pomalidomidu, nenustatyta.

Deksametazono poveikis varfarinui nėra žinomas. Gydomo metu reikalingas varfarino koncentracijos stebėjimas.

Informaciją apie kitų vaistinių preparatų, skiriamų kartu su Imnovid, vartojimą žr. atitinkamą esamą PCS.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Jeigu vartodama pomalidomidą pacientė pastoja, reikia nutraukti gydymą ir nukreipti pacientę teratologijos srityje dirbančio gydytojo konsultacijai, ištyrimui bei stebėjimui. Jeigu pomalidomidu gydomo vyro partnerė pastoja, partnerę rekomenduojama nukreipti teratologijos srityje dirbančio gydytojo konsultacijai, ištyrimui bei stebėjimui. Pomalidomido patenka į vyrų spermą. Atsargumo dėlei visi pomalidomidą vartojantys pacientai vyrai turi naudotis prezervatyvais gydymo metu, praleidus dozę ir 7 dienas po gydymo nutraukimo, jei partnerė yra nėščia arba vaisinga ir nevartoja kontracepcijos (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

#### Nėštumas

Tikėtinas teratogeninis pomalidomido poveikis žmonėms. Pomalidomido negalima vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, nebent buvo įgyvendintos visos nėštumo prevencijos sąlygos (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

#### Žindymas

Nežinoma, ar pomalidomidas išsiskiria į motinos pieną. Davus žindančioms žiurkėms pomalidomido, jo buvo aptikta žiurkių piene. Kadangi pomalidomidas žindomiems kūdikiams gali sukelti nepageidaujamų reakcijų, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą moteriai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti vaistinio preparato vartojimą.

#### Vaisingumas

Nustatytas neigiamas pomalidomido poveikis vaisingumui ir teratogeninis poveikis gyvūnams. Davus pomalidomido vaikingoms triušių patelėms, preparatas prasiskverbė pro placentą ir jo buvo aptikta vaisiaus kraujyje (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Pomalidomidas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Buvo pranešta apie nuovargį, sumažėjusį sąmoningumą, sumišimą ir svaigulį, pasireiškusį vartojant pomalidomidą. Jeigu pasireiškė toks poveikis, pacientams reikia nurodyti gydymo pomalidomido metu nevairuoti automobilių, nevaldyti mechanizmų ir neužsiimti pavojinga veikla.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo savybių santrauka

- *Pomalidomidas kartu su bortezomibu ir deksametazonu*

Dažniausiai stebėti kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai buvo neutropenija (46,8 %), trombocitopenija (36,7 %) ir anemija (28,4 %). Dažniausiai nustatyta nepageidaujama reakcija buvo periferinė sensorinė neuropatija (47,8 %). Dažniausiai stebėtos 3 ir 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai, įskaitant neutropeniją (41,7%), trombocitopeniją (27,3 %) ir anemiją (14,0 %). Dažniausiai stebėta sunki nepageidaujama reakcija buvo pneumonija (11,5 %). Tarp kitų nustatytų sunkių nepageidaujamų reakcijų buvo karščiavimas (4,0 %), apatinių kvėpavimo takų infekcija (2,9 %), plaučių embolija (2,9 %) ir ūminis inkstų pažeidimas (2,9 %).

- *Pomalidomidas kartu su deksametazonu*

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai stebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai, įskaitant anemiją (45,7 %), neutropeniją (45,3 %) ir trombocitopeniją (27 %); bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai, įskaitant nuovargį (28,3 %), karščiavimą (21 %) ir periferinę edemą (13 %); taip pat infekcijos ir infestacijos, įskaitant pneumoniją (10,7 %). Periferinės neuropatijos nepageidaujamos reakcijos nustatytos 12,3 % pacientų, venų embolijos ar trombozės reiškinių (VTR) nepageidaujamos reakcijos nustatytos 3,3 % pacientų. Dažniausiai stebėtos 3-ojo ir 4-ojo laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai, įskaitant neutropeniją (41,7 %), anemiją (27 %) ir trombocitopeniją (20,7 %); infekcijos ir infestacijos, įskaitant pneumoniją (9 %); taip pat bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai, įskaitant nuovargį (4,7 %), karščiavimą (3 %) ir periferinę edemą (1,3 %). Dažniausiai stebėta sunki nepageidaujama reakcija buvo pneumonija (9,3 %). Tarp kitų nustatytų sunkių nepageidaujamų reakcijų buvo febrilinė neutropenija (4,0 %), neutropenija (2,0 %), trombocitopenija (1,7 %) ir VTR nepageidaujamos reakcijos (1,7 %).

Paprastai nepageidaujamos reakcijos dažniau pasireiškė per pirmus 2 gydymo pomalidomidu ciklus.

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

- *Pomalidomidas kartu su bortezomibu ir deksametazonu*

Atsitiktinių imčių tyrime CC-4047-MM-007 278 pacientai buvo gydomi pomalidomidu, bortezomibu ir deksametazonu (Pom + Btz + Deks grupė). Dozavimo informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

Visos ir 3 ar 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos, stebėtos pacientams, gydytiems pomalidomidu kartu su bortezomibu ir deksametazonu, pateiktos 7 lentelėje pagal organų sistemų klases (OSK) bei pasireiškimo dažnį.

Dažnis (bet kurio laipsnio) Pom + Btz + Deks grupėje apibūdinamas pagal esamas gaires: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ) ir nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ).

7 lentelė. Visos nepageidaujamos reakcijos (NR), nustatytos klinikiniam tyrimo MM-007 pacientams, gydytiems pomalidomidu kartu su bortezomibu ir deksametazonu

Organų sistemos klasė / tinkamiausias terminas	Visos nepageidaujamos reakcijos / dažnis	3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos / dažnis
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	<p><b><u>Labai dažnas</u></b>  Pneumonija  Bronchitas  Viršutinių kvėpavimo takų infekcija  Virusinė viršutinių kvėpavimo takų infekcija</p> <p><b><u>Dažnas</u></b>  Sepsis  Sepsinis šokas  <i>Clostridium difficile</i> kolitas  Kvėpavimo takų infekcija  Apatinių kvėpavimo takų infekcija  Plaučių infekcija  Gripas  Bronchiolitas  Šlapimo takų infekcija</p>	<p><b><u>Labai dažnas</u></b>  Pneumonija</p> <p><b><u>Dažnas</u></b>  Sepsis  Sepsinis šokas  <i>Clostridium difficile</i> kolitas  Bronchitas  Viršutinių kvėpavimo takų infekcija  Kvėpavimo takų infekcija  Apatinių kvėpavimo takų infekcija  Plaučių infekcija  Gripas  Bronchiolitas  Šlapimo takų infekcija</p>
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>	<p><b><u>Dažnas</u></b>  Bazinių ląstelių karcinoma</p>	
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	<p><b><u>Labai dažnas</u></b>  Neutropenija  Trombocitopenija  Leukopenija  Anemija</p> <p><b><u>Dažnas</u></b>  Febrilinė neutropenija  Limfopenija</p>	<p><b><u>Labai dažnas</u></b>  Neutropenija  Trombocitopenija  Anemija</p> <p><b><u>Dažnas</u></b>  Febrilinė neutropenija  Leukopenija  Limfopenija</p>
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	<p><b><u>Labai dažnas</u></b>  Hipokalemija  Hiperglikemija</p> <p><b><u>Dažnas</u></b>  Hipomagnezija  Hipokalcemija  Hipofosfatemija  Hiperkalemija  Hiperkalcemija</p>	<p><b><u>Dažnas</u></b>  Hipokalemija  Hiperglikemija  Hipomagnezija  Hipokalcemija  Hipofosfatemija  Hiperkalemija  Hiperkalcemija</p>



Organų sistemos klasė / tinkamiausias terminas	Visos nepageidaujamos reakcijos / dažnis	3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos / dažnis
<b>Psichikos sutrikimai</b>	<u><b>Labai dažnas</b></u> Nemiga  <u><b>Dažnas</b></u> Depresija	<u><b>Dažnas</b></u> Depresija Nemiga
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	<u><b>Labai dažnas</b></u> Periferinė sensorinė neuropatija Galvos svaigimas Drebulys  <u><b>Dažnas</b></u> Apalpinimas Periferinė sensorinė motorinė neuropatija Parestezija Sutrikęs skonio pojūtis	<u><b>Dažnas</b></u> Apalpinimas Periferinė neuropatija Periferinė sensorinė motorinė neuropatija  <u><b>Nedažnas</b></u> Galvos svaigimas Drebulys
<b>Akių sutrikimai</b>	<u><b>Dažnas</b></u> Katarakta	<u><b>Dažnas</b></u> Katarakta
<b>Širdies sutrikimai</b>	<u><b>Dažnas</b></u> Prieširdžių virpėjimas	<u><b>Dažnas</b></u> Prieširdžių virpėjimas
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	<u><b>Dažnas</b></u> Giliųjų venų trombozė Hipotenzija Hipertenzija	<u><b>Dažnas</b></u> Hipotenzija Hipertenzija  <u><b>Nedažnas</b></u> Giliųjų venų trombozė
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	<u><b>Labai dažnas</b></u> Dispneja Kosulys  <u><b>Dažnas</b></u> Plaučių embolija	<u><b>Dažnas</b></u> Plaučių embolija Dispneja
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	<u><b>Labai dažnas</b></u> Viduriavimas Vėmimas Pykinimas Vidurių užkietėjimas  <u><b>Dažnas</b></u> Pilvo skausmas Skausmas viršutinėje pilvo dalyje Burnos uždegimas Burnos sausmė Pilvo pūtimas	<u><b>Dažnas</b></u> Viduriavimas Vėmimas Pilvo skausmas Vidurių užkietėjimas  <u><b>Nedažnas</b></u> Skausmas viršutinėje pilvo dalyje Stomatitas Pykinimas Pilvo pūtimas

Organų sistemos klasė / tinkamiausias terminas	Visos nepageidaujamos reakcijos / dažnis	3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos / dažnis
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	<b><u>Dažnas</u></b> Išbėrimas	<b><u>Dažnas</u></b> Išbėrimas
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	<b><u>Labai dažnas</u></b> Raumenų silpnumas Nugaros skausmas  <b><u>Dažnas</u></b> Kaulų skausmas Raumenų spazmas	<b><u>Dažnas</u></b> Raumenų silpnumas Nugaros skausmas  <b><u>Nedažnas</u></b> Kaulų skausmas
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	<b><u>Dažnas</u></b> Ūminis inkstų pažeidimas Lėtinis inkstų pažeidimas Šlapimo susilaikymas	<b><u>Dažnas</u></b> Ūminis inkstų pažeidimas Lėtinis inkstų pažeidimas Šlapimo susilaikymas
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	<b><u>Labai dažnas</u></b> Nuovargis Karščiavimas Periferinė edema  <b><u>Dažnas</u></b> Ne širdies skausmas krūtinės srityje Edema	<b><u>Dažnas</u></b> Nuovargis Karščiavimas Ne širdies skausmas krūtinės srityje Periferinė edema Edema
<b>Tyrimai</b>	<b><u>Dažnas</u></b> Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas Sumažėjęs svoris	<b><u>Dažnas</u></b> Sumažėjęs svoris  <b><u>Nedažnas</u></b> Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>	<b><u>Dažnas</u></b> Apalpimas	<b><u>Nedažnas</u></b> Apalpimas

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

- *Pomalidomidas kartu su deksametazonu*

Atlikus atsitiktinių imčių tyrimą CC-4047-MM-003, 302 pacientams, sergantiems recidyvuojančia ir refrakterine daugine mieloma, buvo skiriama 4 mg pomalidomido, vartojamo kartą per parą 21 dieną kiekvieno 28 dienų ciklo metu kartu su savaitine maža deksametazono doze.

Visos ir 3-ojo ar 4-ojo laipsnio nepageidaujamos reakcijos (NRs), stebėtos pacientams, gydytiems pomalidomidu ir deksametazonu, pateiktos toliau esančioje 8 lentelėje ir suskirstytos atsižvelgiant į organų sistemų klases bei pasireiškimo dažnį.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis yra dažnis, nustatytas tyrimo CC-4047-MM-003 pomalidomido ir deksametazono grupėje (n = 302). Kiekvienoje organų sistemos klasėje bei dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Dažniai apibūdinami pagal esamas gaires: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ) ir nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ).

8 lentelė. NR, stebėtos klinikiniam tyrimo MM-003 pacientams, gydytiems pomalidomidu kartu su deksametazonu

Organų sistemos klasė / tinkamiausias terminas	Visos NRs / dažnis	3–4-ojo laipsnio NRs / dažnis
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	<p><b><u>Labai dažnas</u></b> Pneumonija (bakterinės, virusinės ir grybelinės infekcijos, įskaitant oportunistines infekcijas)</p> <p><b><u>Dažnas</u></b> Neutropeninis sepsis, bronchopneumonija, bronchitas, kvėpavimo takų infekcija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, nazofaringitas, Juostinė pūslelinė (<i>Herpes zoster</i>)</p>	<p><b><u>Dažnas</u></b> Neutropeninis sepsis, pneumonija (bakterinės, virusinės ir grybelinės infekcijos, įskaitant oportunistines infekcijas) bronchopneumonija, kvėpavimo takų infekcija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija</p> <p><b><u>Nedažnas</u></b> Bronchitas, juostinė pūslelinė (<i>Herpes zoster</i>)</p>
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>	<p><b><u>Nedažnas</u></b> Odos bazinių ląstelių karcinoma, odos žvyninių ląstelių karcinoma</p>	<p><b><u>Nedažnas</u></b> Odos bazinių ląstelių karcinoma, odos žvyninių ląstelių karcinoma</p>
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	<p><b><u>Labai dažnas</u></b> Neutropenija, trombocitopenija, leukopenija, anemija</p> <p><b><u>Dažnas</u></b> Febrilinė neutropenija</p>	<p><b><u>Labai dažnas</u></b> Neutropenija, trombocitopenija, anemija</p> <p><b><u>Dažnas</u></b> Febrilinė neutropenija, leukopenija</p>
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	<p><b><u>Labai dažnas</u></b> Sumažėjęs apetitas</p> <p><b><u>Dažnas</u></b> Hiperkalemija, hiponatremija</p>	<p><b><u>Dažnas</u></b> Hiperkalemija, hiponatremija</p> <p><b><u>Nedažnas</u></b> Sumažėjęs apetitas</p>
<b>Psichikos sutrikimai</b>	<p><b><u>Dažnas</u></b> Suglumimo būklė</p>	<p><b><u>Dažnas</u></b> Suglumimo būklė</p>
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	<p><b><u>Dažnas</u></b> Sutrikusi sąmonė, periferinė sensorinė neuropatija, svaigulys, tremoras</p>	<p><b><u>Dažnas</u></b> Sutrikusi sąmonė</p> <p><b><u>Nedažnas</u></b> Periferinė sensorinė neuropatija, galvos svaigimas, tremoras</p>
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>	<p><b><u>Dažnas</u></b> Svaigimas (<i>vertigo</i>)</p>	<p><b><u>Dažnas</u></b> Svaigimas (<i>vertigo</i>)</p>
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	<p><b><u>Dažnas</u></b> Giliųjų venų trombozė</p>	<p><b><u>Nedažnas</u></b> Giliųjų venų trombozė</p>

Organų sistemos klasė / tinkamiausias terminas	Visos NRs / dažnis	3–4-ojo laipsnio NRs / dažnis
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	<b>Labai dažnas</b> Dusulys, Kosulys  <b>Dažnas</b> Plaučių embolija	<b>Dažnas</b> Dispneja  <b>Nedažnas</b> Plaučių embolija, Kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	<b>Labai dažnas</b> Viduriavimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas  <b>Dažnas</b> Vėmimas, kraujavimas iš virškinimo trakto	<b>Dažnas</b> Viduriavimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas  <b>Nedažnas</b> Pykinimas, kraujavimas iš virškinimo trakto
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	<b>Nedažnas</b> Hiperbilirubinemija	<b>Nedažnas</b> Hiperbilirubinemija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	<b>Dažnas</b> Išbėrimas, niežėjimas	<b>Dažnas</b> Išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	<b>Labai dažnas</b> Kaulų skausmai, Raumenų spazmai	<b>Dažnas</b> Kaulų skausmai  <b>Nedažnas</b> Raumenų spazmai
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	<b>Dažnas</b> Inkstų nepakankamumas, Šlapimo susilaikymas	<b>Dažnas</b> Inkstų nepakankamumas  <b>Nedažnas</b> Šlapimo susilaikymas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	<b>Dažnas</b> Dubens skausmai	<b>Dažnas</b> Dubens skausmai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	<b>Labai dažnas</b> Nuovargis, karščiavimas, periferinė edema	<b>Dažnas</b> Nuovargis, karščiavimas, periferinė edema
Tyrimai	<b>Dažnas</b> Sumažėjęs neutrofilų skaičius, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, sumažėjęs trombocitų skaičius, padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas	<b>Dažnas</b> Sumažėjęs neutrofilų skaičius, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, sumažėjęs trombocitų skaičius, padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas

Nepageidaujamų reakcijų, nustatytų vaistiniam preparatui esant rinkoje, santraukas lentelėje

Be pirmiau pateiktų nepageidaujamų reakcijų, nustatytų pagrindinių klinikinių tyrimų metu, 9 lentelė parengta pagal duomenis, gautus stebėjimo vaistiniam preparatui esant rinkoje metu.

Dažniai yra apibūdinami pagal esamas gaires, kaip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

**9 lentelė. NR, nustatytos vaistiniam preparatui esant rinkoje pacientams, gydytiems pomalidomidu**

Organų sistemos klasė / tinkamiausias terminas	Visos nepageidaujamos reakcijos / dažnis	3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos / dažnis
Infekcijos ir infestacijos	<b><u>Dažnis nežinomas</u></b> Hepatito B reaktyvacija	<b><u>Dažnis nežinomas</u></b> Hepatito B reaktyvacija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	<b><u>Dažnas</u></b> Pancitopenija	<b><u>Dažnas</u></b> Pancitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	<b><u>Dažnas</u></b> Angioneurozinė edema Dilgėlinė <b><u>Dažnis nežinomas</u></b> Anafilaksinė reakcija Solidinio organo transplantanto atmetimas	<b><u>Nedažnas</u></b> Angioneurozinė edema Dilgėlinė <b><u>Dažnis nežinomas</u></b> Anafilaksinė reakcija
Endokrininiai sutrikimai	<b><u>Nedažnas</u></b> Hipotirozė	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	<b><u>Dažnas</u></b> Hiperurikemija  <b><u>Nedažnas</u></b> Naviko irimo sindromas	<b><u>Dažnas</u></b> Hiperurikemija  <b><u>Nedažnas</u></b> Naviko irimo sindromas
Nervų sistemos sutrikimai	<b><u>Dažnas</u></b> Intrakranijinis kraujavimas  <b><u>Nedažnas</u></b> Cerebrovaskulinis reiškiny	<b><u>Nedažnas</u></b> Cerebrovaskulinis reiškiny Intrakranijinis kraujavimas
Širdies sutrikimai	<b><u>Dažnas</u></b> Širdies nepakankamumas Prieširdžių virpėjimas Miokardo infarktas	<b><u>Dažnas</u></b> Širdies nepakankamumas Prieširdžių virpėjimas  <b><u>Nedažnas</u></b> Miokardo infarktas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	<b><u>Dažnas</u></b> Kraujavimas iš nosies Intersticinė plaučių liga	<b><u>Nedažnas</u></b> Kraujavimas iš nosies Intersticinė plaučių liga
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	<b><u>Nedažnas</u></b> Hepatitis	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	<b><u>Dažnis nežinomas</u></b> Reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiiais simptomais Toksinė epidermio nekrolizė Stivenso-Džonsono sindromas	<b><u>Dažnis nežinomas</u></b> Reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiiais simptomais Toksinė epidermio nekrolizė Stivenso-Džonsono sindromas
Tyrimai	<b><u>Dažnas</u></b> Padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje	<b><u>Nedažnas</u></b> Padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje

## Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

### *Teratogeninis poveikis*

Pomalidomido struktūra panaši į talidomido. Talidomidas yra žinoma teratogeninė veiklioji medžiaga žmogui, kuri sukelia sunkius, gyvybei pavojingus apsigimimus. Žiurkėms ir triušiams duodant pomalidomido pagrindinių organų formavimosi laikotarpiu, nustatytas teratogeninis pomalidomido poveikis (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius). Jei pomalidomidas vartojamas nėštumo metu, gali pasireikšti teratogeninis pomalidomido poveikis žmonėms (žr. 4.4 skyrių).

### *Neutropenija ir trombocitopenija*

Pacientams, kuriems klinikiniuose tyrimuose buvo taikomas kombinuotas gydymas pomalidomidu, neutropenija pasireiškė iki 46,8 % pacientų (41,7 % 3 ar 4 laipsnio). Dėl neutropenijos nereikėjo nutraukti gydymo pomalidomidu nė vienam pacientui ir ji nedažnai buvo sunki.

Febrilinė neutropenija (FN) pasireiškė 3,2-6,7 % pacientų, sunki FN nustatyta 1,8-4,0 % pacientų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Pacientams, kuriems klinikiniuose tyrimuose buvo taikomas kombinuotas gydymas pomalidomidu, trombocitopenija pasireiškė 27,0-36,7 % pacientų. Trombocitopenija buvo 3-ojo ar 4-ojo laipsnio 20,7-27,3 % pacientų, dėl jos reikėjo nutraukti pomalidomido vartojimą 0,7 % pacientų ir buvo sunki 0,4-1,7 % pacientų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Neutropenija ir trombocitopenija dažniau pasireiškė per pirmus 2 gydymo pomalidomidu ciklus.

### *Infekcija*

Infekcija buvo dažniausias nehematologinis toksinis poveikis

Pacientams, kuriems klinikiniuose tyrimuose buvo taikomas kombinuotas gydymas pomalidomidu, infekcija pasireiškė 55,0-80,2 % pacientų (24,0-30,9 % 3 ar 4 laipsnio). Viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir pneumonija buvo dažniausiai nustatytos infekcijos. Mirtinos (5 laipsnio) infekcijos pasireiškė 2,7-4,0 % pacientų. Dėl infekcijų pomalidomido vartojimą reikėjo nutraukti 2,0-2,9 % pacientų.

### *Tromboemboliniai reiškiniai*

Klinikinių tyrimų metu profilaktiškai vartoti acetilsalicilo rūgštį (ir kitų antikoagulantų didelės rizikos pacientams) buvo privaloma visiems pacientams. Yra rekomenduotas gydymas antikoagulantais (jei nėra kontraindikuotinas) (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems klinikiniuose tyrimuose buvo taikomas kombinuotas gydymas pomalidomidu, venų tromboemboliniai reiškiniai (VTR) pasireiškė 3,3-11,5 % pacientų (1,3-5,4 % 3 ar 4 laipsnio). Sunkūs VTR nustatyti 1,7-4,3 % pacientų, mirtinų reakcijų nenustatyta, VTR buvo susiję gydymo pomalidomidu nutraukimu iki 1,8 % pacientų.

### *Periferinė neuropatija*

- *Pomalidomidas kartu su bortezomibu ir deksametazonu*

Pacientai, 14 dienų iki atsitiktinių imčių laikotarpio, sergantys nepraeančia  $\geq 2$  laipsnio periferine neuropatija su skausmu, į klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo. Periferinė neuropatija pasireiškė 55,4 % pacientų (10,8 % 3 laipsnio, 0,7 % 4 laipsnio). Pagal ekspoziciją koreguoti rodikliai buvo panašūs visose gydymo grupėse. Maždaug 30 % pacientų, kuriems pasireiškė periferinė neuropatija, anksčiau buvo periferinė neuropatija pradinio įvertinimo metu. Dėl periferinės neuropatijos reikėjo nutraukti gydymą bortezomibu maždaug 12,9 % pacientų, pomalidomidu – 1,8 %, deksametazonu – 2,2-8,9 %. Taip pat žr. bortezomibo PCS.

- *Pomalidomidas kartu su deksametazonu*

Pacientai, sergantys nepraeančia  $\geq 2$  laipsnio periferine neuropatija, į klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo. Periferinė neuropatija, daugiausiai 1-ojo ar 2-ojo laipsnio, pasireiškė 12,3 % pacientų (1,0 %

3 arba 4 laipsnio). Sunkių periferinės neuropatijos reakcijų nenustatyta, dėl periferinės neuropatijos gydymą reikėjo nutraukti 0,3 % pacientų (žr. 4.4 skyrių).

#### *Kraujavimas*

Vartojant pomalidomidą nustatyti hemoraginiai sutrikimai, ypač pacientams, kuriems yra rizikos veiksnių, pvz., kartu vartojant vaistinius preparatus, didinančius polinkį į kraujavimą. Hemoraginiai reiškiniai buvo kraujavimas iš nosies, intrakranijinis kraujavimas ir kraujavimas iš virškinimo trakto.

#### *Alerginės reakcijos ir sunkios odos reakcijos*

Vartojant pomalidomidą nustatyta angioneurozinė edema, anafilaksinė reakcija ir sunkių odos reakcijų, įskaitant SDS, TEN ir VRESS. Pacientams, kuriems yra pasireiškęs sunkus išbėrimas vartojant lenalidomidą arba talidomidą, pomalidomido skirti negalima (žr. 4.4 skyrių).

#### *Vaikų populiacija*

Vaikams (nuo 4 iki 18 metų), kurie sirgo pasikartojančiais ar progresuojančiais smegenų navikais, vartojant vaistinį preparatą stebėtos nepageidaujamos reakcijos atitiko žinomą pomalidomido saugumo santrauką suaugusiems pacientams (žr. 5.1 skyrių).

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## **4.9 Perdozavimas**

Tyrimų metu sveikiems savanoriams vartojant net 50 mg vienkartinę pomalidomido dozę ir daugine mieloma sergantiems pacientams vartojant 10 mg kartą per parą kartotines dozes, su perdozavimu susijusių sunkių nepageidaujamų reakcijų nenustatyta. Tyrimų metu nustatyta, kad pomalidomidas gali būti šalinamas hemodialize.

Perdozavimo atveju rekomenduojama palaikomoji priežiūra.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, kiti imunosupresantai, ATC kodas – L04AX06.

#### Veikimo mechanizmas

Pomalidomidas tiesiogiai cidiškai veikia mielomos navikines ląsteles, turi imunomoduliuojamąjį poveikį ir slopina stromos ląstelių dalyvavimą dauginės mielomos navikinių ląstelių augime. Tiksliau sakant, pomalidomidas slopina hemopoetinių navikinių ląstelių proliferaciją ir skatina jų apoptozę. Taip pat pomalidomidas slopina lenalidomidui atsparių dauginės mielomos ląstelių eilių proliferaciją ir sąveikauja su deksametazonu lenalidomidui jautrių ir lenalidomidui atsparių ląstelių eilėse, skatindamas navikinių ląstelių apoptozę. Pomalidomidas skatina T ląstelių ir NK (*angl. Natural Killer*) ląstelių ląstelinį imunitetą bei monocituose slopina prouždegiminių citokinų, pavyzdžiui, TNF- $\alpha$  ir IL-6, gamybą. Pomalidomidas taip pat slopina angiogenezę blokuodamas endotelio ląstelių migravimą ir adheziją.

Pomalidomidas jungiasi tiesiogiai su baltymu cereblonu (CRBN), įeinančiu į E3 ligazės kompleksą, kurį sudaro baltymas 1 (DDB1), kuris jungiasi su pažeista dezoksiribonukleino rūgštimi (DNR), kulinas 4 (CUL4) ir kulinų 1 reguliatorius (Roc1), jis gali slopinti CRBN autoubikvitinimą komplekso

viduje. E3 ubikvitino ligazės atsako už įvairių substratinių baltymų poliubikvitinimą ir gali iš dalies paaiškinti plejotropinį ląstelių poveikį, pasireiškiantį gydant pomalidomidu.

Esant pomalidomidui *in vitro*, substratiniai baltymai Aiolos ir Ikaros yra reikalingi ubikvitinimui ir tolesniam skaidymui, kuris sukelia tiesioginį citotoksinį ir imunomoduliuojamąjį poveikį. *In vivo* gydymas pomalidomidu sumažino Ikaros kiekį pacientams, sergantiems recidyvuojančia lenalidomidui refrakterine daugine mieloma.

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

- *Pomalidomidas kartu su bortezomibu ir deksametazonu*

Pomalidomido, vartojamo kartu su bortezomibu ir maža deksametazono doze (Pom + Btz + M deks D), veiksmingumas ir saugumas buvo lyginamas su bortezomibu ir maža deksametazono doze (Btz + M deks D) III fazės daugiacentriame, atsitiktinių imčių, atvirame tyrime (CC-4047-MM-007) anksčiau gydytiems suaugusiems pacientams, sergantiems daugine mieloma, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai vieną gydymo kursą (įskaitant gydymą lenalidomidu), ir kuriems nustatytas ligos progresavimas paskutinio gydymo metu arba po jo. Iš viso į tyrimą buvo įtraukti ir atsitiktiniu imčių būdu buvo paskirstyti 559 pacientai: 281 Pom + Btz + M deks D grupėje ir 278 Btz + D deks D grupėje. 54 % pacientų buvo vyrai, visos populiacijos amžiaus mediana buvo 68 metai (min., maks.: 27, 89 metų). Maždaug 70 % pacientų sunkiai pasidavė gydymui lenalidomidu (71,2 % Pom + Btz + M deks D, 68,7 % Btz + M deks D). Maždaug 40 % pacientų buvo pirmasis atkrytis ir maždaug 73 % pacientų anksčiau buvo gydyti bortezomibu.

Pom + Btz + M deks D grupės pacientams buvo skiriama vartoti 4 mg geriamojo pomalidomido 1-14 kiekvieno 21 dienos ciklo dieną. Bortezomibas (1,3 mg/m<sup>2</sup>/dozė) buvo skiriamas abiejų tyrimo grupių pacientams 1, 4, 8 ir 11 kiekvieno 21 dienos ciklo dieną 1-8 ciklų metu bei 1 ir 8 kiekvieno 21 dienos ciklo dieną nuo 9 ciklo. Maža deksametazono dozė (20 mg per parą [≤ 75 metų] arba 10 mg per parą [> 75 metų]) buvo skiriama abiejų tyrimo grupių pacientams 21 dienos ciklo 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ir 12 dieną 1-8 ciklų metu ir kiekvieno 21 dienos ciklo 1, 2, 8 ir 9 dieną nuo 9 ciklo. Pasireiškus toksiniam poveikiui, jei reikėjo, dozės buvo mažinamos ir gydymas buvo laikinai nutraukiamas arba stabdomas (žr. 4.2 skyrių).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) pagal Nepriklausomo vertinimo komiteto (angl. *Independent Review Adjudication Committee*, IRAC) įvertinimą remiantis IMWG kriterijais numatytoje gydyti (angl. *Intention to treat*, ITT) populiacijoje. Po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana 15,9 mėnesio, IBLP laiko mediana buvo 11,20 mėnesio (95 % PI: 9,66, 13,73) Pom + Btz + M deks D grupėje. Btz + D deks D grupėje IBLP laiko mediana buvo 7,1 mėnesio (95 % PI: 5,88; 8,48).

Bendrų veiksmingumo duomenų, surinktų iki 2017 m. spalio 26 d., santrauka pateikiama 10 lentelėje. ITT populiacijos IBLP Kaplano-Mejerio kreivė pateikta 1 pav.

### **10 lentelė. Bendrų veiksmingumo duomenų santrauka**

	Pom +Btz + M deks D (N = 281)	Btz + M deks D (N = 278)
<b>IBLP (mėnesiai)</b>		
Laiko mediana <sup>a</sup> (95 % PI) <sup>b</sup>	11,20 (9,66, 13,73)	7,10 (5,88, 8,48)
RS <sup>c</sup> [95 % PI]; p vertė <sup>d</sup>	0,61 (0,49; 0,77), < 0,0001	
<b>BAD, n (%)</b>	82,2 %	50,0 %
gVA	9 (3,2)	2 (0,7)
VA	35 (12,5)	9 (3,2)
LGDA	104 (37,0)	40 (14,4)



	Pom +Btz + M deks D (N = 281)	Btz + M deks D (N = 278)
DA	83 (29,5)	88 (31,7)
ŠS (95 % PI) <sup>e</sup> ; p vertė <sup>f</sup>	5,02 (3,35; 7,52), < 0,001	
<b>AT (mėnesiai)</b>		
Laiko mediana <sup>a</sup> (95 % PI) <sup>b</sup>	13,7 (10,94; 18,10)	10,94 (8,11; 14,78)
Rizikos santykis <sup>c</sup> (95 % PI)	0,76 (0,56; 1,02)	

Btz = bortezomibas; PI = pasikliautinis intervalas; VA = visiškas atsakas; AT = atsako trukmė; RS = rizikos santykis; M deks D = maža deksametazono dozė; ŠS = šansų santykis; BAD = bendras atsako dažnis; IBLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo; POM = pomalidomidas; DA = dalinis atsakas; gVA = griežtas visiškas atsakas; LGDA = labai geras dalinis atsakas.

<sup>a</sup> Mediana paremta Kaplano-Mejerio įverčiu.

<sup>b</sup> 95 % PI apie medianą.

<sup>c</sup> Vertinta naudojant Kokso proporcingos rizikos modelį.

<sup>d</sup> P vertė paremta nestratifikuotu *log rank* testu.

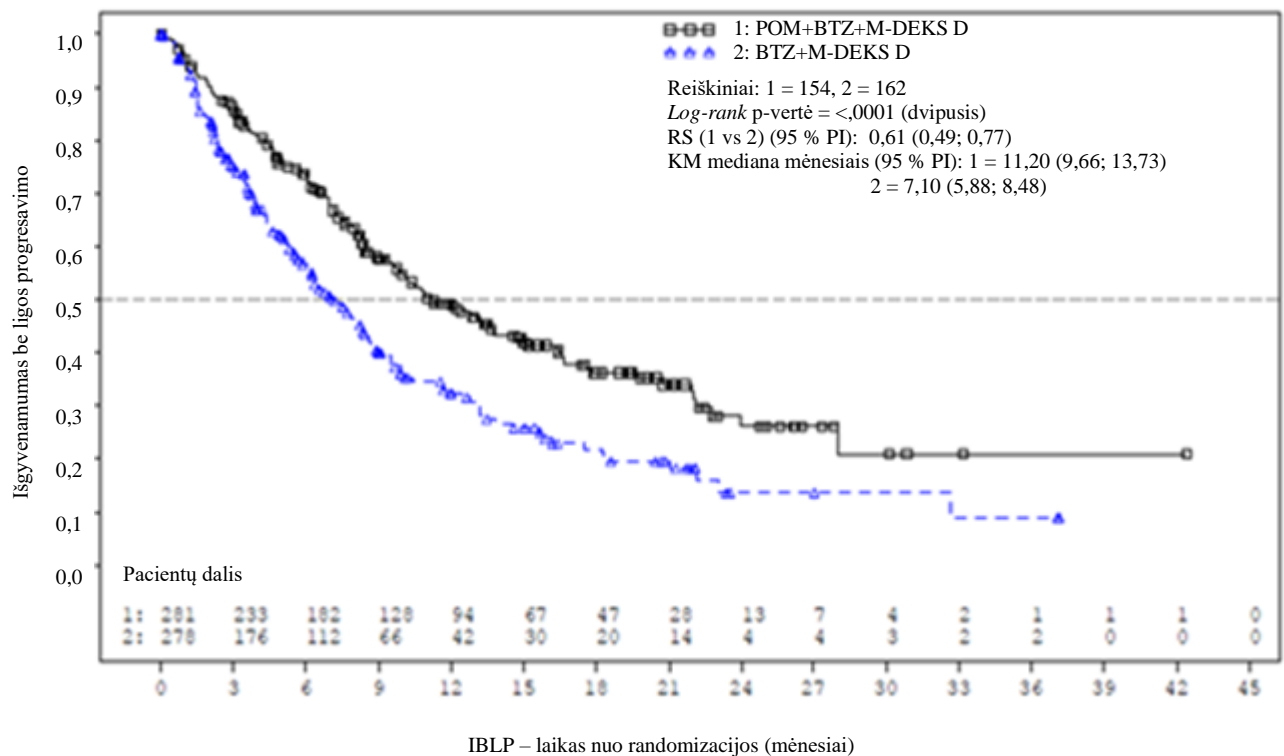
<sup>e</sup> Pom + Btz + M deks D: Btz + M deks D šansų santykis.

<sup>f</sup> P vertė paremta CMH tyrimu, stratifikuotu pagal amžių (<= 75 ir > 75), ankstesnių mielomos gydymo kursų skaičius (1 ir > 1) ir beta-2 mikroglobulino kiekis atrankos metu (< 3,5 mg/l, palyginti su ≥ 3,5 mg/l, ≤ 5,5 mg/l, palyginti su > 5,5 mg/l).

Pom + Btz + M deks D tyrimo grupės gydymo trukmės mediana buvo 8,8 mėnesio (12 gydymo ciklą) ir 4,9 mėnesio (7 gydymo ciklai) Btz + M deks D tyrimo grupėje.

IBLP pranašumas buvo ryškesnis pacientams, kuriems buvo skirta tik viena ankstesnė gydymo eilė. Pacientams, kuriems buvo skirta 1 ankstesnė mielomos gydymo eilė, IBLP trukmės mediana buvo 20,73 mėnesio (95 % PI: 15,11, 27,99) Pom + Btz + M deks D grupėje ir 11,63 mėnesio (95 % PI: 7,52, 15,74) Btz + M deks D grupėje. 46 % rizikos sumažėjimas buvo pastebėtas skiriant Pom + Btz + M deks D gydymą (RS = 0,54, 95 % PI: 0,36; 0,82).

### 1 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal IRAC atsako vertinimą remiantis IMWG kriterijais (stratifikuotas *log rank* testas) (ITT populiacija)



Remiantis duomenimis surinktais iki 2017 m. spalio 26 d.

Remiantis bendro išgyvenamumo (BI) tarpine analize ir duomenimis, surinktais iki 2018 m. rugsėjo 15 d. (stebėjimo laikotarpio mediana 26,2 mėnesio), BI mediana pagal Kaplano-Meierio įverčius buvo

40,5 mėnesio Pom + Btz + M deks D grupėje ir 30,5 mėnesio Btz + M deks D grupėje; RS = 0,91; 95 % PI: 0,70; 1,18 ir bendras reiškinų dažnis 43,3 %.

- *Pomalidomidas kartu su deksametazonu*

Pomalidomido, vartojamo kartu su deksametazonu, veiksmingumas ir saugumas buvo vertinti III fazės daugiacentriame, atsitiktinių imčių, atvirame tyrime (CC-404-MM-003), kuriame gydymas pomalidomidu ir maža deksametazono doze (Pom+M deks D) buvo lyginamas su tik didele deksametazono doze (D deks D) anksčiau gydytiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia ir refrakterine daugine mieloma, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai du gydymo kursus (įskaitant gydymą lenalidomidu ir bortezomibu) ir kuriems po paskutinio gydymo nustatytas ligos progresavimas. Iš viso tyrime dalyvavo 455 pacientai: 302 Pom+M deks D grupėje ir 153 D deks D grupėje. Dauguma pacientų buvo vyrai (59 %) ir baltaodžiai (79 %); visos populiacijos amžiaus mediana buvo 64 metai (min., maks.: 35, 87 metai).

Pom+M deks D grupės pacientams buvo skiriama vartoti 4 mg geriamojo pomalidomido 1-21 kiekvieno 28 dienų ciklo dieną. M deks D (40 mg) buvo skiriama vartoti kartą per parą 28 dienų ciklo 1, 8, 15 ir 22 dienomis. D deks D grupėje deksametazono (40 mg) buvo skiriama vartoti kartą per parą 28 dienų ciklo 1-4, 9-12 ir 17-20 dienomis. > 75 metų pacientams gydymas buvo pradėdamas nuo 20 mg deksametazono dozės. Gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo pradžios.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal Tarptautinės mielomos darbo grupės (angl. *International Myeloma Working Group*, IMWG) kriterijus. Numatytoje gydyti (angl. *Intention to treat*, ITT) populiacijoje IBLP laiko mediana pagal Nepriklausomo vertinimo komiteto (angl. *Independent Review Adjudication Committee*, IRAC) įvertinimą remiantis IMWG kriterijais buvo 15,7 savaitės (95 % PI: 13,0; 20,1) Pom + M deks D grupėje; nustatytas išgyvenamumo be nepageidaujamų reiškinų dažnis po 26 savaičių buvo 35,99 % ( $\pm$  3,46 %). D deks D grupėje IBLP laiko mediana buvo 8,0 savaitės (95 % 7,0; 9,0); nustatytas išgyvenamumo be nepageidaujamų reiškinų dažnis po 26 savaičių buvo 12,15 % ( $\pm$  3,63 %).

IBLP buvo vertinamas keliuose atitinkamuose pogrupiuose: lytis, rasė, ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) bendra būseną, stratifikacijos faktoriai (amžius, ligos populiacija, ankstesnių mielomos gydymo kursų skaičius [2, > 2]), pasirinkti prognozinių reikšmės parametrai (pradinis beta-2 mikroglobulino lygis, pradinis albumino lygis, pradinis inkstų sutrikimas ir citogenetinė rizika), bei ekspozicija ir refrakteriškumas ankstesnių mielomos gydymo kursų metu. Nepriklausomai nuo vertinto pogrupio, IBLP paprastai atitiko IBLP ITT populiacijoje abiejose gydytose grupėse.

ITT populiacijos IBLP apibendrintas 11 lentelėje. ITT populiacijos IBLP Kaplano-Mejerio kreivė pateikta 2 pav.

**11 lentelė. Išgyvenamumo be ligos progresavimo laikas pagal IRAC vertinimą remiantis IMWG kriterijais (stratifikuotas „log rank“ testas) (ITT populiacija)**

	<b>POM + M deks D (N = 302)</b>	<b>D deks D (N = 153)</b>
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzūruota, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Liga progresavo / mirė, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Išgyvenamumo be ligos progresavimo laikas (savaitės)		
Mediana <sup>a</sup>	15,7	8,0
Dvipusis 95 % PI <sup>b</sup>	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Rizikos santykis (Pom + M deks D : D deks D) dvipusis 95 % PI <sup>c</sup>	0,45 [0,35; 0,59]	
Dvipusis „log rank“ testas, p vertė <sup>d</sup>	< 0,001	

Pastaba: PI = pasikliautinis intervalas; IRAC = Nepriklausomas vertinimo komitetas; NĮ = negalima įvertinti.

<sup>a</sup> Mediana paremta Kaplano-Mejerio įverčiu.

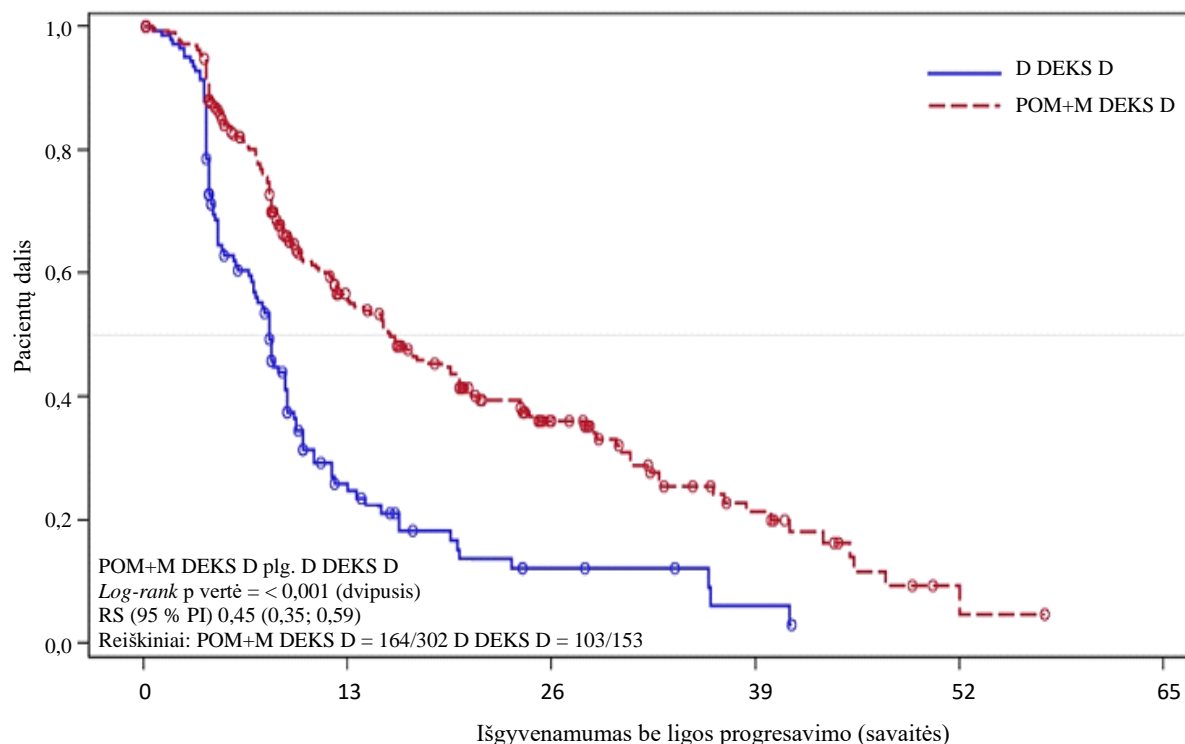
<sup>b</sup> Išgyvenamumo be ligos progresavimo laiko medianos 95 % pasikliautinis intervalas.

<sup>c</sup> Remiantis Kokso proporcingos rizikos modeliu, lyginančiu rizikos funkcijas, susijusias su pacientų grupėmis, stratifikuotas pagal amžių ( $\leq 75$  plg.  $> 75$ ), ligų populiacija (sunkiai pasiduodanti gydymui lenalidomidu ir bortezumibu, palyginti su nesunkiai pasiduodančia gydymui abiem veikliosiomis medžiagomis) ir ankstesnis mielomos gydymo kursų skaičius ( $= 2$  plg.  $> 2$ ).

<sup>d</sup> P vertė paremta stratifikuotu *log-rank* testu su tais pačiais stratifikavimo faktoriais kaip pirmiau minėtas Kokso modelis.

Remiantis duomenimis surinktais iki 2012 m. rugsėjo 7 d.

**2 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal IRAC atsako vertinimą remiantis IMWG kriterijais (stratifikuotas *log-rank* testas) (ITT populiacija)**



Remiantis duomenimis surinktais iki 2012 m. rugsėjo 7 d.

Esminė tyrimo antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas. Duomenų atnaujinimo datą (2012 m. rugsėjo 7 d.) gyvi buvo iš viso 226 (74,8 %) Pom + M deks D pacientai ir 95 (62,1 %) D deks D pacientai. Bendro išgyvenamumo (BI) laiko mediana pagal Kaplano-Mejerio įverčius Pom + M deks D grupėje nebuvo pasiekta, tačiau tikėtina, kad ji būtų mažiausiai 48 savaitės, tai yra apatinė 95 % PI riba. D deks D grupėje BI laiko mediana buvo 34 savaitės (95 % PI: 23,4; 39,9). 1 metų išgyvenamumo be nepageidaujimų reiškinių dažnis buvo 52,6% ( $\pm 5,72\%$ )

Pom + M deks D grupėje ir 28,4 % ( $\pm 7,51$  %) D deks D grupėje. BI skirtumas tarp dviejų pacientų grupių buvo statistiškai reikšmingas ( $p < 0,001$ ).

Bendras ITT populiacijos išgyvenamumas apibendrintas 12 lentelėje. ITT populiacijos BI Kaplano-Mejerio kreivė pateikta 3 pav.

Remiantis IBLP ir BI veiksmingumo įvertinimais, šiam tyrimui sukurtas Duomenų stebėjimo komitetas rekomendavo užbaigti tyrimą ir D deks D grupės pacientus perkelti į Pom + M deks D grupę.

**12 lentelė. Bendras išgyvenamumas: ITT populiacija**

	Statistika	Pom + M deks D (N = 302)	D deks D (N = 153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzūruota	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Mirė	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Išgyvenamumo laikas (savaitės)	Mediana <sup>a</sup>	NĮ	34,0
	Dvipusis 95 % PI <sup>b</sup>	[48,1, NĮ]	[23,4; 39,9]
Rizikos santykis (Pom + M deks D : D deks D) [dvipusis 95 % PI <sup>c</sup> ]		0,53 [0,37; 0,74]	
Dvipusis „log rank“ testas, p vertė <sup>d</sup>		< 0,001	

Pastaba: PI = pasikliautinis intervalas. NĮ = negalima įvertinti.

<sup>a</sup> Mediana paremta Kaplano-Mejerio įverčiu.

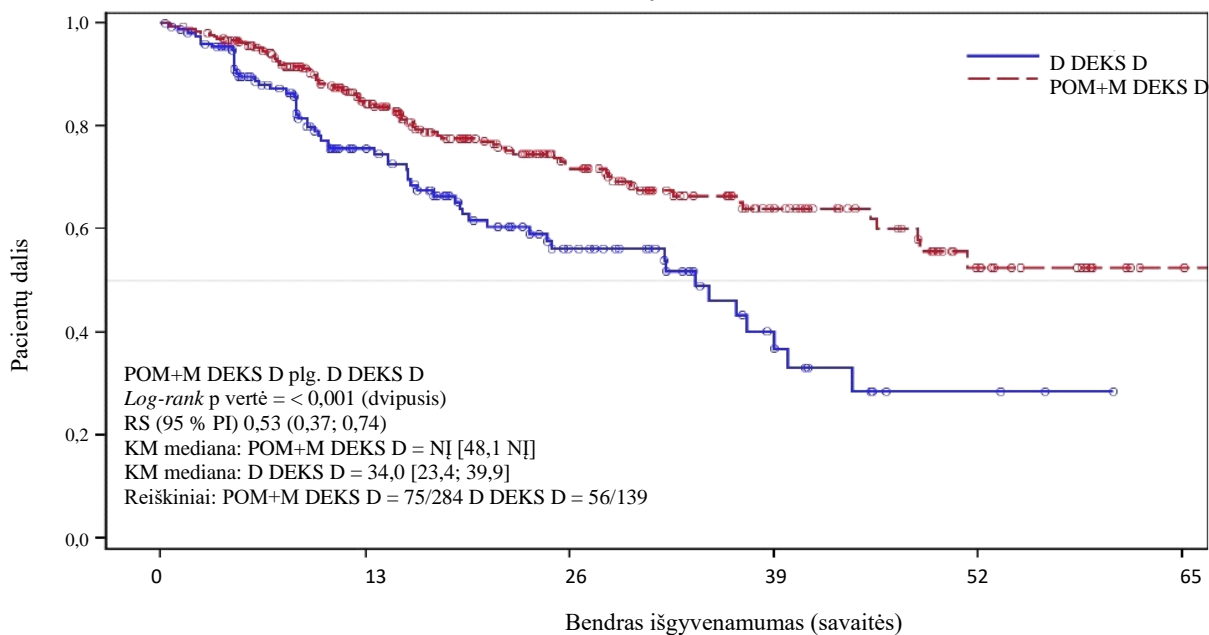
<sup>b</sup> Bendro išgyvenamumo laiko medianos 95 % pasikliautinis intervalas.

<sup>c</sup> Remiantis Kokso proporcingos rizikos modeliu, lyginančiu rizikos funkcijas, susijusias su pacientų grupėmis.

<sup>d</sup> P vertė paremta nestratifikuotu *log-rank* testu.

Remiantis duomenimis surinktais iki 2012 m. rugsėjo 7 d.

**3 pav. Bendro išgyvenamumo Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija)**



Remiantis duomenimis surinktais iki 2012 m. rugsėjo 7 d.

- *Vaikų populiacija*

Vykdamas 1 fazės, vienos grupės, atvirą dozės didinimo tyrimą, didžiausia toleruojama dozė (MTD) ir (arba) rekomenduojama 2 fazės pomalidomido dozė (RP2D) vaikams buvo 2,6 mg/m<sup>2</sup> dozė per parą (vartojant per burną) nuo 1-os iki 21-os besikartojančio 28 dienų ciklo dienos.

Nebuvo nustatytas vaisto veiksmingumas vykdamas 2 fazės, daugiacentrį, atvirą, paralelinių grupių tyrimą. Tyrimas buvo atliktas 52 pomalidomidu gydytiems vaikams, kurių amžius buvo nuo 4-erių iki 18-os metų. Minėti pacientai sirgo besikartojančia arba progresuojančia aukšto laipsnio glioma, meduloblastoma, ependimoma arba difuzine smegenų tilto glioma (angl. *diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG), kurios pirminis židynys buvo centrinėje nervų sistemoje (CNS).

Vykdamas 2 fazės tyrimą du pacientai iš aukšto laipsnio gliomos grupės (N = 19) pasiekė pagal protokolą nurodytą atsaką; vienas iš šių pacientų pasiekė dalinį atsaką į gydymą (angl. *partial response*, PR), o kitam pacientui stebėtas ilgalaikis ligos stabilizavimasis (angl. *stable disease*, SD), dėl kurio objektyvaus atsako (angl. *objective response*, OR) ir ilgalaikio ligos stabilizavimo (SD) rodiklis siekė 10,5 % (95 % CI: 1,3, 33,1). Vienam pacientui iš ependimomos grupės (N= 9) stebėtas ilgalaikis ligos stabilizavimasis (SD), dėl kurio OR ir ilgalaikio ligos stabilizavimosi (SD) rodiklis siekė 11,1 % (95 % PI: 0,3, 48,2). Objektyvus atsakas į gydymą (OR) ar ilgalaikis ligos stabilizavimasis (SD) nebuvo patvirtintas nė vienam vertinamam pacientui iš difuzinės smegenų tilto gliomos (DIPG) grupės (N=9) ar meduloblastomos (N=9) grupės pacientui. Nė viena iš 4-ų 2 fazės tyrime vertinamų paralelinių grupių neatitiko pagrindinio objektyvaus atsako arba ilgalaikio ligos stabilizavimosi baigties vertinimo kriterijaus.

Bendra pomalidomido saugumo santrauka vaikams atitinka žinomą saugumo santrauką suaugusiesiems. Farmakokinetikos (angl. *pharmacokinetic*, PK) rodmenys buvo įvertinti atlikus 1 ir 2 fazių tyrimų integruotą PK analizę. Buvo nustatyta, kad jie iš esmės nesiskyrė nuo tų, kurie buvo stebimi tiriant suaugusius pacientus (žr. 5.2 skyrių).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Absorbuojant pomalidomidą, maksimali koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) pasiekama praėjus 2-3 valandoms, išgėrus vienkartinę dozę, absorbuojama mažiausiai 73 %. Pomalidomido sisteminė ekspozicija (AUC) didėja maždaug tiesiškai ir proporcingai dozei. Po kelių dozių vartojimo pomalidomido akumuliacija sudarė 27-31 % AUC.

Vartojant vaistinį preparatą kartu su riebiu ir kaloringu maistu, sulėtėjo absorbcija, todėl maždaug 27 % sumažėjo vidutinė  $C_{max}$  plazmoje, tačiau bendrą absorbciją veikė mažai, vidutinė AUC sumažėjo 8 %. Todėl pomalidomidą galima skirti neatsižvelgiant į maisto vartojimą.

### Pasiskirstymas

Pomalidomido vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris ( $V_d/F$ ) yra 62-138 l, esant pastoviai koncentracijai. Praėjus 4 dienoms po 2 mg dozės vartojimo kartą per parą, pomalidomidas pasiskirsto sveikų tiriamųjų sėkloje koncentracija, maždaug atitinkančia 67 % kiekio plazmoje praėjus 4 valandoms po dozės vartojimo (maždaug  $T_{max}$ ). *In vitro* pomalidomido enantiomerų jungimasis su žmogaus plazmos baltymais sudarė 12-44 % ir nepriklausė nuo koncentracijos.

### Biotransformacija

Sveikiems tiriamiesiems, kurie vartojo vienkartinę geriamąją [<sup>14</sup>C]-pomalidomido (2 mg) dozę, *in vivo* pomalidomidas buvo pagrindinis cirkuliuojantis komponentas (maždaug 70 % radioaktyvumo plazmoje). Metabolitų, kurie sudarytų > 10 % pirminio junginio arba bendro radioaktyvumo plazmoje, nebuvo.

Pašalinama radioaktyvi dozė daugiausiai metabolizuojama vykstant hidroksilinimui ir tolesniam gliukuronidinimui arba hidrolizei. *In vitro* nustatyta, kad pagrindiniai fermentai, dalyvaujantys CYP sąlygojamame pomalidomido hidroksilinime, yra CYP1A2 ir CYP3A4, šiek tiek prisidedant CYP2C19 ir CYP2D6. Pomalidomidas taip pat yra P-glikoproteino substratas *in vitro*. Vartojant

pomalidomidą kartu su stipriu CYP3A4/5 ir P-gp inhibitoriumi ketokonazolu arba stipriu CYP3A4/5 induktoriumi karbamazepinu, kliniškai reikšmingo poveikio pomalidomido ekspozicijai nenustatyta. Kartu vartojant stiprų CYP1A2 inhibitorių fluvoksaminą su pomalidomidu ir ketokonazolu, vidutinė pomalidomido ekspozicija padidėjo 107 % su 90 % pasikliautiniu intervalu [nuo 91 % iki 124 %], palyginti su pomalidomido vartojimu kartu su ketokonazolu. Atliekant antrąjį tyrimą, skirtą įvertinti CYP1A2 inhibitoriaus įtaką metabolizmo pokyčiams, nustatyta, kad vartojant fluvoksaminą ir pomalidomido derinį, vidutinė pomalidomido ekspozicija padidėjo 125 % su 90 % pasikliautiniu intervalu [nuo 98 % iki 157 %], palyginti su vien pomalidomido vartojimu. Jei stiprūs CYP1A2 inhibitoriai (pvz., ciprofloksacinai, enoksacinai ir fluvoksaminai) vartojami kartu su pomalidomidu, pomalidomido dozę reikia sumažinti 50 %. Vartojant pomalidomidą rūkantiems žmonėms, rūkant tabaką, kuris yra CYP1A2 izoformos induktorius, kliniškai reikšmingo poveikio pomalidomido ekspozicijai nenustatyta, lyginant su pomalidomido ekspozicija nerūkantiems žmonėms.

Remiantis *in vitro* duomenimis, pomalidomidas nėra P-450 izofermentų inhibitorius arba induktorius ir tirtų vaistų nešiklių neslopina. Vartojant pomalidomidą kartu su taip metabolizuojamais substratais, kliniškai reikšminga vaistų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.

### Eliminacija

Pomalidomidas pašalinamas, pusinės eliminacijos laikui plazmoje esant maždaug 9,5 valandos sveikiems tiriamiesiems ir maždaug 7,5 valandos pacientams, sergantiems daugine mieloma. Pomalidomido vidutinis bendras klirensas organizme (CL/F) yra maždaug 7-10 l/h.

Sveikiems tiriamiesiems išgėrus vienkartinę geriamąją [<sup>14</sup>C]-pomalidomido (2 mg) dozę, atitinkamai maždaug 73 % ir 15 % radioaktyvios dozės buvo pašalinta su šlapimu ir išmatomis, maždaug 2 % ir 8 % radioaktyviuoju anglies izotopu žymėtos dozės buvo pašalinta su šlapimu ir išmatomis.

Pomalidomidas prieš pašalinant yra plačiai metabolizuojamas, didžioji dalis jo metabolitų pašalinama su šlapimu. 3 pagrindiniai metabolitai šlapime (susidarantys vykstant hidrolizei arba hidroklinimui ir tolesniam gliukuronidimui) sudaro atitinkamai maždaug 23 %, 17 % ir 12 % dozės šlapime.

Nuo CYP priklausantys metabolitai sudaro maždaug 43 % visos pašalinamos radioaktyvios dozės, o nuo CYP nepriklausantys hidroliziniai metabolitai sudaro 25 %, nepakitusio pomalidomido buvo pašalinta 10 % (2 % su šlapimu ir 8 % su išmatomis).

### Populiacijos farmakokinetika (FK)

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize naudojant dviejų sekcijų modelį, sveikų tiriamųjų ir daugine mieloma sergančių pacientų tariamasis klirensas (CL/F) ir centrinis tariamasis pasiskirstymo tūris ( $V_2/F$ ) buvo panašūs. Periferiniuose audiniuose pomalidomidas buvo daugiausiai įsisavinamas navikų, kurių periferinis tariamasis pasiskirstymo klirensas (Q/F) ir periferinis tariamasis pasiskirstymo tūris ( $V_3/F$ ) buvo atitinkamai 3,7 karto ir 8 kartus didesni nei sveikų tiriamųjų.

### Vaikų populiacija

Besikartojančiu ar progresuojančiu pirminiu smegenų naviku sergantiems vaikams ir paaugliams išgėrus vieną polimalidomido dozę, mediana  $T_{max}$  buvo stebima po 2–4 valandų po dozės išgėrimo ir atitiko  $C_{max}$  (CV %) 74,8 (59,4 %), 79,2 (51,7 %), 104 (18,3 %) ng/ml verčių geometrinį vidurkį atitinkamai išgėrus 1,9, 2,6, 3,4 mg/m<sup>2</sup> dydžio dozes. Įvertinus  $AUC_{0-24}$  ir  $AUC_{0-inf}$  rodiklius, stebimos panašios tendencijos: bendroji ekspozicija diapozone buvo maždaug nuo 700 iki 800 h ng/ml išgėrus mažiausias 2 dozes ir maždaug 1200 h ng/ml išgėrus didžiausią dozę. Apskaičiuotas pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug nuo 5 iki 7 valandų.

Nebuvo jokių aiškių tendencijų, priskirtinų strafikacijai pagal amžių ir steroidų vartojimui didžiausioje toleruojamoje dozėje (MTD).

Apskritai duomenys leidžia manyti, kad padidinus polimalidomido dozę AUC padidėjo beveik proporcingai, o  $C_{max}$  vertės padidėjimas įprastai buvo ne visai proporcingas.

Pomalidomido farmakokinetika išgėrus nuo 1,9 mg/m<sup>2</sup>/ per parą iki 3,4 mg/m<sup>2</sup>/per parą siekiančią dozę buvo nustatyta 70 pacientų. Jie buvo nuo 4-erių iki 20-ies metų ir buvo įtraukti į integruotą 1 ir 2 fazių pasikartojančių ar progresuojančių vaikų smegenų navikų tyrimų analizę. Pomalidomido koncentracijos per tam tikrą laiką santraukos buvo tinkamai aprašyti vieno skyriaus farmakokinetikos (PK) modelyje su pirmojo laipsnio absorbcija ir eliminacija. Pomalidomidas atskleidė linijinę ir laikui bėgant nekintančią PK, kuri turi vidutinį variantiškumą. CL/F, Vc/F, Ka vertės buvo tipinės, pomalidomido vėlavimo trukmė buvo atitinkamai 3,94 l/h, 43,0 l, 1,45 h<sup>-1</sup> ir 0,454 h. Pomalidomido galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 7,33 val. Išskyrus kūno paviršiaus plotą (angl. *body surface area*, BSA), nė vienas iš tiriamų kintamųjų, įskaitant amžių ir lytį, neturėjo įtakos pomalidomido farmakokinetikai. Nors kūno paviršiaus plotas (BSA) buvo įvertintas kaip statistiškai svarbus pomalidomido CL/F ir Vc/F kintamasis, BSA poveikis ekspozicijos rodikliams laikomas klinikiškai nereikšmingas.

Apskritai nebuvo aptikta didelių skirtumų tarp pomalidomido farmakokinetikos (PK) vaikams ir suaugusiems pacientams.

### Senyvi žmonės

Remiantis sveikų tiriamųjų ir daugine mieloma sergančių pacientų populiacijos farmakokinetikos analizėmis, reikšmingos amžiaus (19-83 m.) įtakos išgerto pomalidomido klirensui nenustatyta. Klinikinių tyrimų metu pomalidomidą vartojusiems senyviems (> 65 metų) pacientams dozės koreguoti nereikėjo (žr. 4.2 skyrių).

### Inkstų funkcijos sutrikimas

Populiacijos farmakokinetikos analizės parodė, kad pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (apibrėžiamas pagal kreatinino klirensą arba apskaičiuotą glomerulų filtracijos greitį [aGFG]), pomalidomido farmakokinetikos rodikliai reikšmingai nepakito, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali (KrKl  $\geq$  60 ml/min.). Vidutinė normalizuota pomalidomido AUC ekspozicija buvo 98,2 % su 90 % pasikliautiniu intervalu [nuo 77,4 % iki 120,6 %] pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG nuo  $\geq$  30 iki  $\leq$  45 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>), palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali. Vidutinė normalizuota pomalidomido AUC ekspozicija buvo 100,2 % su 90 % pasikliautiniu intervalu [nuo 79,7 % iki 127,0 %] pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir dar nereikia dializės (KrKl < 30 ml/min. arba aGFG < 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>), palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali. Vidutinė normalizuota pomalidomido AUC ekspozicija padidėjo 35,8 % su 90 % PI [nuo 7,5 % iki 70,0 %] pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir reikia dializės (KrKl < 30 ml/min. ir reikia dializės), palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali. Vidutiniai pomalidomido ekspozicijos pokyčiai kiekvienoje iš šių pacientų su inkstų funkcijos sutrikimu grupių nėra tokie dideli, kad reikėtų koreguoti dozę.

### Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi (vertinant pagal *Child-Pugh* kriterijus), farmakokinetikos duomenys pakito nedaug, palyginti su sveikais tiriamaisiais. Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų sutrikimas, vidutinė pomalidomido ekspozicija padidėjo 51 % su 90 % pasikliautiniu intervalu [nuo 9 % iki 110 %], palyginti su sveikais tiriamaisiais. Pacientams, kuriems yra vidutinis kepenų sutrikimas, vidutinė pomalidomido ekspozicija padidėjo 58 % su 90 % pasikliautiniu intervalu [nuo 13 % iki 119 %], palyginti su sveikais tiriamaisiais. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas, vidutinė pomalidomido ekspozicija padidėjo 72 % su 90 % pasikliautiniu intervalu [nuo 24 % iki 138 %], palyginti su sveikais tiriamaisiais. Vidutinis ekspozicijos padidėjimas kiekvienoje iš šių kepenų sutrikimo grupių nėra toks didelis, kad reikėtų koreguoti gydymo schemą arba dozę (žr. 4.2 skyrių).

### 5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

#### Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai

Žiurkės nuolat 6 mėnesius 50, 250 ir 1000 mg/kg per parą dozėmis duodamą pomalidomidą toleravo gerai. Duodant iki 1 000 mg/kg per parą dozes (175 kartus didesnis ekspozicijos santykis nei skiriant 4 mg klinikinę dozę), nepageidaujamų reiškinių nenustatyta.

Beždžionėms pomalidomidas buvo vertinamas atliekant iki 9 mėnesių trukmės kartotinių dozių tyrimus. Šie tyrimai parodė didesnę beždžionių jautrumą pomalidomido poveikiui nei žiurkių. Beždžionėms nustatytas pirminis toksinis poveikis buvo susijęs su hemopoetinėmis / limforetikulinėmis sistemomis. 9 mėnesių trukmės tyrimo metu beždžionėms duodant 0,05, 0,1 ir 1 mg/kg paros dozes, 6 gyvūnams nustatytas sergamumas ir ankstyva eutanazija duodant 1 mg/kg paros dozę; tai buvo susiję su imunosupresiniu poveikiu (stafilokokinė infekcija, sumažėjęs limfocitų skaičius periferiniame kraujyje, lėtinis storosios žarnos uždegimas, histologiškai nustatytas limfoidinio audinio nykimas ir nepakankamas ląstelių kiekis kaulų čiulpuose) esant didelei pomalidomido ekspozicijai (15 kartų didesnis ekspozicijos santykis nei skiriant 4 mg klinikinę dozę). Šis imunosupresinis poveikis sąlygojo ankstyvą 4 beždžionių eutanaziją dėl prastos sveikatos būklės (vandeningos išmatos, apetito nebuvimas, sumažėjęs maisto suvartojimas ir svorio kritimas), histopatologinis šių gyvūnų įvertinimas parodė lėtinį storosios žarnos uždegimą ir plonosios žarnos gaurelių atrofiją. 4 beždžionėms nustatyta stafilokokinė infekcija, 3 iš šių gyvūnų reagavo į gydymą antibiotikais, 1 mirė negydant. Taip pat dėl nustatytų reiškinių, rodančių ūminę mielogeninę leukemiją, 1 beždžionei buvo atlikta eutanazija; šio gyvūno klinikiniai stebėjimai bei klinikinė patologija ir (arba) kaulų čiulpų pakitimai rodė imunosupresiją. Duodant 1 mg/kg per parą, nustatyta minimali ar lengva tulžies latakų proliferacija su susijusiu šarminės fosfatazės ir gama-glutamilttransferazės (GGT) padidėjimu. Sveikstančių gyvūnų įvertinimas parodė, kad praėjus 8 savaitėms po vaisto vartojimo nutraukimo išnyko visi su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai, išskyrus intrahepatinių tulžies latakų proliferaciją, nustatytą 1 gyvūnui grupėje, kuriai buvo duodama 1 mg/kg per parą. Maksimali nestebėto pašalinio poveikio dozė (MNPPD, *angl. NOAEL*) buvo 0,1 mg/kg per parą (0,5 karto didesnis ekspozicijos santykis nei skiriant 4 mg klinikinę dozę).

#### Genotoksiškumas / kancerogeniškumas

Pomalidomido mutageninio poveikio bakterijų ir žinduolių mutacijų tyrimais nenustatyta, preparatas taip pat nesukėlė chromosomų nukrypimo nuo normos žmogaus periferinio kraujo limfocituose arba mikrobranduolių susidarymo kaulų čiulpų polichrominiuose eritrocituose, žiurkėms duodant 2 000 mg/kg paros dozes. Kancerogeniškumo tyrimai atlikti nebuvo.

#### Vaisingumas ir ankstyvasis embriono vystymasis

Atliekant žiurkių vaisingumo ir ankstyvojo embriono vystymosi tyrimą, pomalidomidas buvo duodamas patinams ir patelėms 25, 250 ir 1 000 mg/kg paros dozėmis. 13 gestacijos dieną atliktas gimdos tyrimas parodė sumažėjusį vidutinį gyvybingų embrionų skaičių ir padažnęjusį poimplantacinį persileidimą duodant visų stiprumų dozes. Todėl MNPPD buvo < 25 mg/kg per parą (AUC<sub>24h</sub> buvo 39 960 ng•h/ml (nanogramų•val./mililitre) skiriant šią mažiausią tirtą dozę, o ekspozicijos santykis buvo 99 kartus didesnis nei skiriant 4 mg klinikinę dozę). Šiame tyrime suporavus gydytus patinus su negydytomis patelėmis, visi gimdos parametrai buvo panašūs į kontrolinius. Remiantis šiais rezultatais, nustatytas poveikis priskiriamas patelių gydymui.

#### Embriono ir vaisiaus vystymasis

Žiurkėms ir triušiams duodant pomalidomido pagrindinių organų formavimosi laikotarpiu, nustatytas teratogeninis pomalidomido poveikis. Atliekant toksinio poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimą, duodant įvairaus stiprumo dozes (25, 250 ir 1 000 mg/kg per parą), nustatyti tokie apsigimimai kaip šlapimo pūslės nebuvimas, skyd liaukės nebuvimas ir juosmeninės bei krūtininės dalies stuburo slankstelių elementų (centrinių ir (arba) nervinių lankų) susijungimas ir nelygiavimas.



Šio tyrimo metu toksinio poveikio patelei nenustatyta. Todėl patelei MNPPD buvo 1 000 mg/kg per parą, toksinio poveikio vystymosi požiūriu MNPPD buvo < 25 mg/kg per parą (skiriant šią mažiausią tirtą dozę, AUC<sub>24h</sub> 17 gestacijos dieną buvo 34 340 ng•h/ml, ekspozicijos santykis buvo 85 kartus didesnis nei skiriant 4 mg klinikinę dozę). Triušiams 10-250 mg/kg dozėmis duodamas pomalidomidas sukėlė embriono ir vaisiaus vystymosi apsigimimų. Širdies anomalijos nustatytos duodant visų stiprumų dozes, jų skaičius reikšmingai padidėjo duodant 250 mg/kg per parą dozę. Duodant 100 ir 250 mg/kg per parą, šiek tiek padažnėjo poimplantacinis persileidimas ir šiek tiek sumažėjo vaisiaus kūno svoris. Duodant 250 mg/kg per parą, nustatyti tokie vaisiaus apsigimimai kaip galūnių anomalijos (sulenkta ir (arba) susukta priekinė ir (arba) užpakalinė galūnė, neprisitvirtinęs pirštas arba jo nebuvimas) bei susiję skeleto apsigimimai (nesukaulėjęs delnas, nelygiuojantis pirštakaulis ir delnas, piršto nebuvimas, nesukaulėjęs pirštakaulis ir trumpas, nesukaulėjęs arba sulenkta blauzdikaulis); vidutinis lateralinio skilvelio smegenyse išsiplėtimas; nenormali dešinės poraktikaulinės arterijos padėtis; vidurinės plaučių skilties nebuvimas; žemai esantys inkstai; pakitusi kepenų morfologija, nevysiškai sukaulėjęs ar nesukaulėjęs dubuo; padidėjęs papildomo krūtininės dalies šonkaulio vidurkis ir sumažėjęs sukaulėjusių čiurnikaulių vidurkis. Duodant 100 ir 250 mg/kg per parą, nustatytas šiek tiek sumažėjęs patelės kūno svorio prieaugis, reikšmingas trigliceridų kiekio sumažėjimas ir reikšmingas absoliutaus ir santykinio blužnies svorio sumažėjimas. Patelei MNPPD buvo 10 mg/kg per parą, toksinio poveikio vystymosi požiūriu MNPPD buvo < 10 mg/kg per parą (skiriant šią mažiausią tirtą dozę, AUC<sub>24h</sub> 19 gestacijos dieną buvo 418 ng•h/ml, ši vertė buvo panaši kaip skiriant 4 mg klinikinę dozę).

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

#### Kapsulės turinys

Manitolis (E421)  
Pregelifikuotas krakmolos  
Natrio stearilfumaratas

#### Kapsulės apvalkalas

##### *Imnovid 1 mg kietosios kapsulės*

Želatina  
Titano dioksidas (E171)  
Indigotinas (E132)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Baltasis ir juodasis rašalas

##### *Imnovid 2 mg kietosios kapsulės*

Želatina  
Titano dioksidas (E171)  
Indigotinas (E132)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Eritrozinas (127)  
Baltasis rašalas

##### *Imnovid 3 mg kietosios kapsulės*

Želatina  
Titano dioksidas (E171)  
Indigotinas (E132)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Baltasis rašalas

*Imnovid 4 mg kietosios kapsulės*  
Želatina  
Titano dioksidas (E171)  
Indigotinas (E132)  
Briliantinis mėlynasis FCF (E133)  
Baltasis rašalas

#### Užrašo rašalas

*Imnovid 1 mg kietosios kapsulės*  
*Baltasis rašalas*  
Šelakas  
Titano dioksidas (E171)  
Simetikonas  
Propilenglikolis (E1520)  
Amonio hidroksidas (E527)

*Juodasis rašalas*  
Šelakas  
Juodasis geležies oksidas (E172)  
Propilenglikolis (E1520)  
Amonio hidroksidas (E527)

*Imnovid 2 mg kietosios kapsulės, Innovid 3 mg kietosios kapsulės, Innovid 4 mg kietosios kapsulės*  
*Baltasis rašalas*  
Šelakas  
Titano dioksidas (E171)  
Simetikonas  
Propilenglikolis (E1520)  
Amonio hidroksidas (E527)

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

4 metai.

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Kapsulės įpakautos į polivinilchlorido (PVC) / polichlorotrifluoroetileno (PCTFE) lizdines plokšteles su praplėsiama aliuminio folija.

Vienoje pakuotėje yra 14 arba 21 kapsulė.  
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Kapsulių negalima atidaryti arba traiškyti. Jei pomalidomido miltelių pateko ant odos, reikia nedelsiant gerai nuplauti odą vandeniu su muilu. Jei pomalidomido miltelių pateko ant gleivinių, juos reikia gerai nuplauti vandeniu.

Ruošdami lizdinę plokštelę arba kapsulę, sveikatos priežiūros specialistai ir globėjai turi mūvėti vienkartinę pirštines. Po to pirštines reikia nusiimti atsargiai, kad vaisto nepatektų ant odos, įdėti į hermetiškai uždaromą plastikinį polietileninį maišelį ir pašalinti laikantis vietinių reikalavimų. Tada reikia gerai nusiplauti rankas vandeniu su muilu. Moterims, kurios yra nėščios arba įtaria, kad galbūt yra nėščios, lizdinės plokštelės arba kapsulės ruošti negalima (žr. 4.4 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Nesuvartotas vaistinis preparatas pasibaigus gydymui turi būti grąžintas vaistininkui.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (IAI)**

### Imnovid 1 mg kietosios kapsulės

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

### Imnovid 2 mg kietosios kapsulės

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

### Imnovid 3 mg kietosios kapsulės

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

### Imnovid 4 mg kietosios kapsulės

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2013 m. rugpjūčio 5 d.  
Paskutinio perregistravimo data 11/07/2018

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose. Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

### **• Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

1. Registruotojas turi suderinti kontroliuojamo platinimo sistemos elementus su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis ir turi įdiegti tokią programą šalyje, kuri užtikrintų, kad:
  - prieš vaisto patekimą į rinką visi gydytojai, kurie galės skirti pomalidomidą, ir visi vaistininkai, kurie išduos pomalidomidą, gaus tiesioginį kreipimąsi į sveikatos priežiūros specialistus, kaip nurodyta toliau;
  - prieš vaistinio preparato išrašymą (jei reikia, suderinus su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis, prieš išdavimą) visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie galės išrašyti (ar išduoti) pomalidomidą, gaus informacijos gydytojui pakuotę, kurioje yra:
    - mokomasis sveikatos priežiūros specialisto rinkinys;
    - mokomosios brošiūros pacientams;
    - paciento kortelės;
    - preparato charakteristikų santrauka (PCS) ir pakuotės lapelis bei ženklainimas.
2. Registruotojas turi įgyvendinti Nėštumo prevencijos programą (NPP) kiekvienoje šalyje narėje. NPP elementai kiekvienoje šalyje naryje turi būti suderinti su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis ir turi būti įgyvendintos prieš pateikiant preparatą į rinką.

3. Registruotojas turi suderinti tiesioginio kreipimosi į sveikatos priežiūros specialistus galutinį tekstą ir informacijos gydytojui pakuotės turinį su kiekvienos šalies narės nacionaline kompetentinga institucija ir užtikrinti, kad medžiagoje būtų pagrindiniai elementai, aprašyti toliau.
4. Registruotojas turi suderinti paciento kortelės sistemos įgyvendinimą kiekvienoje šalyje narėje.

### **Pagrindiniai elementai, kurie privalo būti**

#### **Tiesioginis kreipimasis į sveikatos priežiūros specialistus (prieš pateikiant į rinką pirmą kartą)**

Tiesioginis kreipimasis į sveikatos priežiūros specialistus susidės iš dviejų dalių:

- Pagrindinis (šerdinis) tekstas, suderintas su Žmonėms skirtų vaistų komitetu (CHMP).
- Nacionaliniai specifiniai reikalavimai, suderinti su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis dėl:
  - preparato platinimo;
  - užtikrinimo, kad prieš pomalidomido išdavimą buvo panaudotos visos atitinkamos priemonės

#### **Mokomasis sveikatos priežiūros specialisto rinkinys**

Mokomajame sveikatos priežiūros specialisto rinkinyje bus toliau nurodyti elementai.

- Trumpas pomalidomido aprašymas ir jo patvirtinta indikacija
- Ilgiausia recepto galiojimo trukmė, laikantis patvirtintoms indikacijoms taikomo dozavimo režimo
  - 4 savaitės vaisingoms moterims
  - 12 savaitių vyrams ir nevaisingoms moterims
- Poreikis vengti poveikio vaisiui dėl pomalidomido teratogeninio poveikio gyvūnams ir galimo teratogeninio pomalidomido poveikio žmonėms
- Rekomendacijos sveikatos priežiūros specialistams ir globėjams, kaip ruošti Imnovid lizdinę plokštelę arba kapsulę
- Sveikatos priežiūros specialisto įsipareigojimai, susiję su pomalidomido paskyrimu
  - Poreikis teikti išsamius patarimus ir konsultacijas pacientams
  - Pacientai turi sugebėti laikytis pomalidomido saugaus vartojimo reikalavimų
  - Poreikis teikti pacientams atitinkamą paciento mokomąją brošiūrą ir paciento kortelę
- Saugumo patarimai, galiojantys visiems pacientams
  - Trombocitopenijos apibrėžimas ir valdymas, įskaitant ir nustatytą dažnį klinikinių tyrimų metu
  - Širdies nepakankamumo apibrėžimas ir valdymas
  - Nebereikalingo vaisto sunaikinimas
  - Vietiniai šaliai specifiški suderinimai išduodamo pomalidomido išrašymui
- NPP apibrėžimas ir pacientų suskirstymas pagal lytį ir vaisingumą
  - NPP įdiegimo algoritmas
  - Vaisingos moters apibrėžimas ir veiksmai, kurių gydytojas turi imtis, jei abejoja
- Saugumo patarimai vaisingoms moterims
  - Poreikis vengti poveikio vaisiui
  - NPP apibrėžimas
  - Veiksmingos kontracepcijos poreikis (net jei moteriai yra amenorėja) ir veiksmingos kontracepcijos apibrėžimas
    - Nėštumo nustatymo tyrimų režimas
    - Patarimas dėl tinkamų testų
    - Prieš gydymo pradžią
    - Gydymo metu, remiantis kontracepcijos metodu
    - Po gydymo pabaigos
  - Poreikis nutraukti pomalidomido vartojimą iš karto tik atsiradus įtarimui dėl nėštumo
  - Poreikis pranešti gydančiam gydytojui iš karto tik atsiradus įtarimui dėl nėštumo

- Saugumo patarimai vyrams
  - Poreikis vengti poveikio vaisiui
  - Poreikis naudotis prezervatyvais, jei seksualinė partnerė yra nėščia arba vaisinga moteris, nenaudojanti kontracepcijos (net jei vyrui buvo atlikta vazektomija)
    - Gydomo pomalidomidu metu
    - Savaitę po paskutinės dozės
  - Gydomo metu (įskaitant laikinus gydymo nutraukimus) ir 7 dienas po gydymo pomalidomidu nutraukimo pacientas negali būti sėklos arba spermos donoru
  - Jei jo partnerė pastoja, kol jis vartoja pomalidomidą arba praėjus nedaug laiko nuo pomalidomido vartojimo nutraukimo, jis nedelsiant turi pranešti savo gydančiam gydytojui
- Reikalavimai nėštumo atveju
  - Instrukcijos nutraukti pomalidomido vartojimą iš karto tik atsiradus įtarimui dėl moters nėštumo
  - Poreikis kreiptis teratologijos srityje dirbančio gydytojo konsultacijai ir jo įvertinimui dėl tyrimų ir patarimų
  - Vietiniai kontaktiniai duomenys pranešimui apie bet koki įtariamą nėštumą
  - Pranešimo apie nėštumą forma
- Paciento patvirtinimo forma, kuri užtikrins, kad pacientai bus atitinkamai konsultuojami dėl gydymo, kontracepcijos metodų ir nėštumo prevencijos, priklausomai nuo jų lyties ir vaisingumo būklės
- Nepageidaujamų reiškinių pranešimo formos

### **Mokomosios brošiūros pacientams**

Mokomosios brošiūros pacientams turi būti 3 tipų:

- Brošiūra vaisingoms moterims pacientėms ir jų partneriams
- Brošiūra nevaisingoms moterims pacientėms
- Brošiūra vyrams pacientams

Visose pacientų brošiūrose turi būti toliau nurodyti elementai.

- Kad pomalidomidas yra teratogeniškas gyvūnams ir galimai sukelia teratogeninį poveikį žmonėms
- Kad pomalidomidas gali sukelti trombocitopeniją bei reguliarių kraujo tyrimų poreikis
- Paciento kortelės apibrėžimas ir jos svarba
- Nebereikalingo vaisto sunaikinimas
- Elgesio su pomalidomidu rekomendacijos pacientams, globėjams ir šeimos nariams
- Nacionaliniai ar kiti suderinimai išduodamo pomalidomido išrašymui
- Kad pacientas negali duoti pomalidomido jokiam kitam asmeniui
- Kad pacientai negali būti kraujo donoru gydymo metu (įskaitant laikinus gydymo nutraukimus) ir 7 dienas po gydymo pomalidomidu nutraukimo
- Kad pacientas turi pranešti savo gydytojui apie bet koki nepageidaujamą reiškinį

Toliau nurodyta informacija taip pat turi būti pateikiama atitinkamoje brošiūroje.

### Brošiūra vaisingoms moterims pacientėms

- Poreikis vengti poveikio vaisiui
- NPP apibrėžimas
- Veiksmingos kontracepcijos poreikis ir veiksmingos kontracepcijos apibrėžimas
- Nėštumo nustatymo tyrimų režimas
  - Prieš gydymo pradžią
  - Gydomo metu (įskaitant laikinus gydymo nutraukimus) mažiausiai kas 4 savaites, nebent jai yra patvirtinta kiaušintakių sterilizacija
  - Po gydymo pabaigos
- Poreikis nutraukti pomalidomido vartojimą iš karto tik atsiradus įtarimui dėl nėštumo
- Poreikis pranešti gydančiam gydytojui iš karto tik atsiradus įtarimui dėl nėštumo

### Brošiūra vyrams pacientams

- Poreikis vengti poveikio vaisiui
- Poreikis naudotis prezervatyvais, jei seksualinė partnerė yra nėščia arba vaisinga moteris, nenaudojanti kontracepcijos (net jei vyrui buvo atlikta vazektomija)
  - Gydomo pomalidomidu metu (įskaitant laikinus gydymo nutraukimus)
  - 7 dienas po paskutinės dozės
- Kad jei jo partnerė pastoja, jis turi nedelsiant pranešti savo gydančiam gydytojui
- Kad gydymo metu (įskaitant laikinus gydymo nutraukimus) ir 7 dienas po gydymo pomalidomidu nutraukimo pacientas negali būti sėklos arba spermos donoru

### Paciento kortelė

Paciento kortelėje turi būti šie elementai:

- patvirtinimas, kad tinkamas konsultavimas buvo įvykdytas
- vaisingumo būklės patvirtinimas
- nėštumo testų datos ir rezultatai
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

<b>Aprašymas</b>	<b>Terminas</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Vesti neintervencinį poregistracinį pomalidomidu gydomų pacientų, sergančių recidyvuojančia ir refrakterine daugine mieloma, registrą, siekiant stebėti nepageidaujamų reakcijų į vaistą dažnį „realybėje“ ir stebėti Celgene NPP bei kontroliuojamo platinimo sistemą kiekvienoje šalyje, suderinus su atitinkama nacionaline kompetentinga institucija (t. y. paciento kortelės pildymo stebėjimas).</li></ul>	Galutinė klinikinio tyrimo ataskaita: 2023 m. rugpjūčio 31 d.
<ul style="list-style-type: none"><li>• Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PRVT) MM-007: siekiant toliau ištirti pomalidomido, skiriamo kartu su bortezomibu ir deksametazonu, veiksmingumą gydant daugine mieloma sergančius suaugusius pacientus, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai vieną gydymo kursą (įskaitant gydymą lenalidomidu), registruotojas turi pateikti 3 fazės, atsitiktinių imčių, atviro tyrimo MM-007 galutinę BI analizę.</li></ul>	2022 m. 4 ketvirtis



**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Imnovid 1 mg kietosios kapsulės

pomalidomidas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 1 mg pomalidomido.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 kietųjų kapsulių

21 kietoji kapsulė

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Įterpti QR kodą

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

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

ĮSPĖJIMAS: pomalidomidas gali būti labai kenksmingas vaisiui.

Turite laikytis Imnovid Nėštumo prevencijos programos sąlygų.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą reikia grąžinti vaistininkui.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/850/005 (14 kietųjų kapsulių pakuotė)  
EU/1/13/850/001 (21 kietosios kapsulės pakuotė)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Imnovid 1 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Imnovid 1 mg kietosios kapsulės

pomalidomidas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Imnovid 2 mg kietosios kapsulės

pomalidomidas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 2 mg pomalidomido.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 kietųjų kapsulių

21 kietoji kapsulė

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Įterpti QR kodą

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

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

ĮSPĖJIMAS: pomalidomidas gali būti labai kenksmingas vaisiui.

Turite laikytis Imnovid Nėštumo prevencijos programos sąlygų.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą reikia grąžinti vaistininkui.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/850/006 (14 kietųjų kapsulių pakuotė)  
EU/1/13/850/002 (21 kietosios kapsulės pakuotė)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Imnovid 2 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Imnovid 2 mg kietosios kapsulės

pomalidomidas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Imnovid 3 mg kietosios kapsulės

pomalidomidas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 3 mg pomalidomido.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 kietųjų kapsulių

21 kietoji kapsulė

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Įterpti QR kodą

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

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

ĮSPĖJIMAS: pomalidomidas gali būti labai kenksmingas vaisiui.

Turite laikytis Imnovid Nėštumo prevencijos programos sąlygų.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą reikia grąžinti vaistininkui.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/850/007 (14 kietųjų kapsulių pakuotė)  
EU/1/13/850/003 (21 kietosios kapsulės pakuotė)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Imnovid 3 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Imnovid 3 mg kietosios kapsulės

pomalidomidas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Imnovid 4 mg kietosios kapsulės

pomalidomidas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 4 mg pomalidomido.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 kietųjų kapsulių

21 kietoji kapsulė

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Įterpti QR kodą

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

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

ĮSPĖJIMAS: pomalidomidas gali būti labai kenksmingas vaisiui.

Turite laikytis Imnovid Nėštumo prevencijos programos sąlygų.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą reikia grąžinti vaistininkui.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/850/008 (14 kietųjų kapsulių pakuotė)  
EU/1/13/850/004 (21 kietosios kapsulės pakuotė)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Imnovid 4 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Imnovid 4 mg kietosios kapsulės

pomalidomidas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

**Imnovid 1 mg kietosios kapsulės**

**Imnovid 2 mg kietosios kapsulės**

**Imnovid 3 mg kietosios kapsulės**

**Imnovid 4 mg kietosios kapsulės**

Pomalidomidas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Imnovid gali sukelti sunkius apsigimimus, dėl kurių negimęs kūdikis gali žūti.**

- Jeigu esate nėščia arba galėjote pastoti, šio vaisto nevartokite.
- Laikykitės šiame lapelyje pateiktų patarimų dėl kontracepcijos.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Imnovid ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Imnovid
3. Kaip vartoti Imnovid
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Imnovid
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### 1. Kas yra Imnovid ir kam jis vartojamas

#### Kas yra Imnovid

Imnovid sudėtyje yra veikliosios medžiagos pomalidomido. Šis vaistas yra susijęs su talidomidu ir priklauso vaistų, kurie veikia imuninės sistemos darbą (natūralią organizmo apsaugą), grupei.

#### Kam Imnovid vartojamas

Imnovid vartojamas suaugusiųjų, sergančių tam tikro tipo vėžiu – daugine mieloma, gydymui.

Imnovid vartojamas kartu su:

- **dviem kitais vaistais**, vadinamais borteozomibu (chemoterapiniu vaistu) ir deksametazonu (vaistu nuo uždegimo) žmonėms, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai vieną kito gydymo kursą (įskaitant gydymą lenalidomidu)

**arba**

- **vienu kitu vaistu**, vadinamu deksametazonu, žmonėms, kurių būklė pablogėjo, nors prieš tai jie yra gavę mažiausiai du kito gydymo kursus, įskaitant gydymą lenalidomidu ir borteozomibu.



## **Kas yra dauginė mieloma**

Dauginė mieloma yra tam tikro tipo vėžys, veikiantis tam tikro tipo baltąsias kraujo ląsteles (vadinamas plazmos ląstelėmis). Šios ląstelės nekontroliuojamai dauginasi ir kaupiasi kaulų čiulpuose. Tai pažeidžia kaulus ir inkstus.

Paprastai dauginės mielomos išgydyti negalima. Tačiau gydymas gali labai susilpninti arba kuriam laikui pašalinti ligos požymius ir simptomus. Tai vadinama „atsaku“.

## **Kaip veikia Imnovid**

Imnovid veikia įvairiai:

- slopindamas mielomos ląstelių vystymąsi;
- skatindamas imuninės sistemos ląsteles kovoti su vėžio ląstelėmis;
- stabdydamas kraujagyslių, aprūpinančių vėžio ląsteles, susidarymą.

### Imnovid vartojimo kartu su bortezomibu ir deksametazonu nauda

Imnovid, vartojant kartu su bortezomibu ir deksametazonu, žmonėms, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai vieną kito gydymo kursą, gali pristabdyti dauginės mielomos sunkėjimą:

- Imnovid kartu su bortezomibu ir deksametazonu vartojusiems pacientams laikas be dauginės mielomos paūmėjimo vidutiniškai pailgėjo iki 11 mėnesių, o vien bortezomibą ir deksametazoną vartojusiems pacientams šio laiko trukmė – 7 mėnesiai.

### Imnovid vartojimo kartu su deksametazonu nauda

Imnovid, vartojant kartu su deksametazonu, žmonėms, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai du kito gydymo kursus, gali pristabdyti dauginės mielomos sunkėjimą:

- Imnovid kartu su deksametazonu vartojusiems pacientams laikas be dauginės mielomos paūmėjimo vidutiniškai pailgėjo iki 4 mėnesių, o vien deksametazoną vartojusiems pacientams šio laiko trukmė – 2 mėnesiai.

## **2. Kas žinotina prieš vartojant Imnovid**

### **Imnovid vartoti negalima:**

- jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, nes **Imnovid gali sukelti kenksmingą poveikį vaisiui**. (Šį vaistą vartojantys vyrai ir moterys turi perskaityti toliau esantį skyrių „Nėštumas, kontracepcija ir žindymo laikotarpis – informacija moterims ir vyrams“);
- jeigu galite pastoti, nebent Jūs imsitės visų būtinų apsaugos nuo nėštumo priemonių (žr. „Nėštumas, kontracepcija ir žindymo laikotarpis – informacija moterims ir vyrams“). Jei galite pastoti, Jūsų gydytojas kiekvieną kartą, išrašydamas vaistą, įrašys, kad laikomasi visų būtinų priemonių, ir Jums bus pateikiamas šis patvirtinimas;
- jeigu yra alergija pomalidomidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jei manote, kad Jums yra alergija, pasitarkite su gydytoju.

Jei nesate tikri, ar kurios nors iš pirmiau pateiktų sąlygų tinka Jums, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Imnovid.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Imnovid, jeigu:

- praeityje buvo susidarę kraujo krešulių. Gydymo Imnovid metu Jums bus padidėjęs kraujo krešulių susidarymo venose ir arterijose pavojus. Gydytojas gali rekomenduoti vartoti papildomų vaistų (pvz, varfariną) arba sumažinti Imnovid dozę, kad sumažėtų krešulių susidarymo tikimybė;
- Jums buvo pasireiškusi alerginė reakcija, pvz., išbėrimas, niežėjimas, patinimas, svaigulys ar pasunkėjęs kvėpavimas, vartojant susijusius vaistus, vadinamus talidomidu arba lenalidomidu;
- Jums pasireiškė širdies smūgis, širdies nepakankamumas, pasunkėjo kvėpavimas arba jeigu rūkote, padidėjęs Jūsų kraujospūdis arba cholesterolio kiekis;

- yra didelis bendras naviko kiekis visame Jūsų organizme, įskaitant kaulų čiulpus. Tai gali sukelti būklę, kai navikas suyra ir kraujyje atsiranda neįprastas cheminių medžiagų kiekis, galintis sukelti inkstų nepakankamumą. Jums taip pat gali pasireikšti netolygus širdies plakimas. Ši būklė vadinama naviko suirimo sindromu;
- dabar sergate arba anksčiau sirgote neuropatija (nervų pažeidimu, dėl kurio peršti ar skauda plaštakas ar pėdas);
- sergate arba esate sirgę hepatito B infekcija. Gydymas Imnovid gali sukelti pakartotinį hepatito B viruso suaktyvėjimą virusą nešiojantiems pacientams, dėl to gali atsinaujinti infekcija. Gydytojas turi patikrinti, ar esate sirgę hepatito B infekcija.
- jums pasireiškia arba praeityje pasireiškė bet kuris iš šių simptomų: veido išbėrimas arba išplitęs išbėrimas, odos paraudimas, didelis karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, limfmazgių padidėjimas (požymis sunkios odos reakcijos, vadinamos vaisto reakcija su eozinofilija ir sisteminiiais simptomais (VRESS) arba padidėjusio jautrumo vaistui sindromu, toksinė epidermio nekrolizė (TEN) arba Stivenso-Džonsono sindromas (SDS), taip pat žr, 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Svarbu paminėti, kad pomalidomidu gydomiems pacientams, sergantiems daugine mieloma, gali pasireikšti kitų tipų vėžys, todėl skirdamas Jums šį vaistą gydytojas turi atidžiai įvertinti naudą ir riziką.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, jeigu kuriuo nors metu gydymo laikotarpiu arba užbaigus gydymą pradėtumėte neaiškiai matyti, apaktumėte arba Jums pradėtų dvejetainis akyse, būtų sunku kalbėti, pasireikštų rankų ar kojų silpnumas, pasikeistų eisena arba sutriktų pusiausvyra, pasireikštų nuolatinis tirpulis, sumažėtų jautrumas arba kuri nors kūno dalis pasidarytų visiškai nejautri, prarastumėte atmintį arba pasireikštų sumišimo būseną. Visi šie reiškiniai gali būti sunkaus galvos smegenų sutrikimo, kuris gali būti mirtinas, vadinamo progresuojančia daugiažidinė leukoencefalopatija (PDL), simptomai. Jeigu jautėte šiuos simptomus dar prieš pradėdami gydymą Imnovid, pasakykite gydytojui, jeigu jie kaip nors pasikeistų.

Gydymo pabaigoje visos nesuvalytos kapsulės turi būti grąžintos vaistininkui.

### **Nėštumas, kontracepcija ir žindymo laikotarpis – informacija moterims ir vyrams**

Reikia laikytis toliau išvardytų sąlygų, išdėstytų Imnovid nėštumo prevencijos programoje. Imnovid vartojančioms moterims negalima pastoti, vyrams – pradėti vaiko, nes tikėtina, kad pomalidomidas pakenks vaisiui. Kol vartojate šį vaistą, Jūs ir Jūsų partnerė (-is) turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

#### Moterys

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, Imnovid nevartokite, nes tikėtina, kad vaistas pakenks negimusiam kūdikiui. Prieš pradėdama gydymą Jūs privalote pasakyti savo gydytojui, jeigu Jūs galite pastoti, net jei Jūs galvojate, kad tai yra neįmanoma.

Jei Jūs galite pastoti:

- turite naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus mažiausiai 4 savaites prieš gydymą, viso gydymo metu ir mažiausiai 4 savaites po gydymo pabaigos. Pasitarkite su gydytoju dėl Jums labiausiai tinkamo kontracepcijos metodo;
- kiekvieną kartą išrašydamas Jums receptą, gydytojas užtikrins, kad suprastumėte priemones, kurių reikia imtis nėštumui išvengti;
- gydytojas atliks nėštumo testus prieš gydymą, mažiausiai kas 4 savaites gydymo metu ir mažiausiai 4 savaites po gydymo pabaigos.

Jei Jūs pastojote, nors ėmėtės prevencijos priemonių:

- turite nedelsdama nutraukti vaisto vartojimą ir pasikalbėti su gydytoju.

### *Žindymo laikotarpis*

Nežinoma, ar Imnovid išsiskiria į motinos pieną. Pasakykite gydytojui, jeigu žindote arba planuojate žindyti. Gydytojas patars, ar reikia nutraukti žindymą ar galite toliau žindyti.

### Vyrai

Imnovid išsiskiria į vyrų spermą.

- Jeigu Jūsų partnerė pastoja arba gali pastoti, turite naudotis prezervatyvais. Tai būtina taikyti viso gydymo metu ir ir 7 dienas po gydymo pabaigos.
- Jeigu Jums vartojant Imnovid Jūsų partnerė pastoja, nedelsdama pasakykite gydytojui. Jūsų partnerė taip pat turi nedelsdama apie tai pasakyti gydytojui.

Gydymo metu ir 7 dienas po gydymo pabaigos Jūs negalite būti sėklos arba spermos donoru.

### **Kraujo davimas ir kraujo tyrimai**

Gydymo metu ir 7 dienas po gydymo pabaigos Jūs negalite būti kraujo donoru.

Prieš gydymą ir gydymo Imnovid metu Jums reguliariai bus atliekami kraujo tyrimai, nes vaistas gali sukelti kraujo ląstelių, padedančių kovoti su infekcija (baltųjų ląstelių) ir plokštelių, padedančių sustabdyti kraujavimą (trombocitų), skaičiaus sumažėjimą.

Jūsų gydytojas paprašys atlikti kraujo tyrimą:

- prieš gydymą,
- vieną kartą per savaitę (pirmąsias 8 gydymo savaites),
- po to – vieną kartą per mėnesį, kol vartosite Imnovid.

Remdamasis šių tyrimų rezultatais, Jūsų gydytojas gali keisti Imnovid dozę arba nutraukti gydymą. Gydytojas taip pat gali keisti dozę arba nutraukti vaisto vartojimą dėl bendros Jūsų sveikatos būklės.

### **Vaikams ir paaugliams**

Imnovid nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

### **Kiti vaistai ir Imnovid**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Taip yra dėl to, kad Imnovid gali turėti įtakos kai kurių kitų vaistų veikimui. Taip pat kai kurie kiti vaistai gali turėti įtakos Imnovid veikimui.

Prieš pradėdami vartoti Imnovid, ypač svarbu pasakyti gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- kai kurių priešgrybelinių preparatų, pvz., ketokonazolą;
- kai kurių antibiotikų (pvz., ciprofloksaciną, enoksaciną);
- tam tikrų antidepresantų, pvz., fluvoksaminą.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Kai kurie žmonės vartodami Imnovid jaučia nuovargį, svaigulį, alpulį, sumišimą arba budrumo sumažėjimą. Jeigu Jums tai pasireiškia, nevairuokite ir nevaldykite prietaisų ar mechanizmų.

### **Imnovid sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto vienoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neuri reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Imnovid**

Imnovid Jums turi skirti gydytojas, turintis dauginės mielomos gydymo patirties.

Visada vartokite šiuos vaistus tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## Kada vartoti Imnovid kartu su kitais vaistais

### Imnovid vartojimas kartu su borteomibu ir deksametazonu

- Daugiau informacijos apie borteomibo ir deksametazono vartojimą ir poveikį pateikta šių vaistų pakuotės lapeliuose.
- Imnovid, borteomibas ir deksametazonas vartojami gydymo ciklais. Kiekvienas ciklas trunka 21 dieną (3 savaites).
- Toliau pateiktoje diagramoje matysite, ką vartoti kiekvieną 3 savaičių ciklo dieną:
  - Kasdien pažiūrėkite į diagramą ir suraskite tinkamą dieną, kad žinotumėte, kuriuos vaistus reikia vartoti.
  - Kai kuriomis dienomis vartosite visus 3 vaistus, kai kuriomis dienomis tik 2 arba 1 vaistą, o kai kuriomis dienomis nevartosite nė vieno.
- **IMN:** Imnovid; **BOR:** borteomibas, **DEKS:** deksametazonas

#### Nuo 1 iki 8 ciklo

Die-na	Vaisto pavadinimas		
	IMN	BOR	DEKS
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√	√	√
5	√		√
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√	√	√
12	√		√
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

#### Nuo 9 ciklo

Diena	Vaisto pavadinimas		
	IMN	BOR	DEKS
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√		
5	√		
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√		
12	√		
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

- Užbaigę kiekvieną 3 savaičių ciklą, pradėkite naują.

### Imnovid vartojimas tik kartu su deksametazonu

- Daugiau informacijos apie jo vartojimą ir poveikį pateikta deksametazono pakuotės lapelyje. Imnovid ir deksametazonas yra vartojami gydymo ciklais. Kiekvienas ciklas trunka 28 dienas (4 savaites).
- Toliau pateiktoje diagramoje matysite, ką vartoti kiekvieną 4 savaičių ciklo dieną:
  - Kasdien pažiūrėkite į diagramą ir suraskite tinkamą dieną, kad žinotumėte, kuriuos vaistus reikia vartoti.
  - Kai kuriomis dienomis vartosite abu vaistus, kai kuriomis dienomis tik 1 vaistą, o kai kuriomis dienomis nevartosite nė vieno.

IMN: Imnovid; DEKS: deksametazonas

Diena	Vaisto pavadinimas	
	IMN	DEKS
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		

Užbaigę kiekvieną 4 savaičių ciklą, pradėkite naują.

### Kiek Imnovid vartoti kartu su kitais vaistais

#### Imnovid vartojimas kartu su borteomibu ir deksametazonu

- Rekomenduojama pradinė Imnovid dozė yra 4 mg per parą.
- Rekomenduojamą pradinę borteomibo dozę Jums parinks gydytojas, atsižvelgdamas į Jūsų amžių ir svorį (1,3 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto).
- Rekomenduojama pradinė deksametazono dozė yra 20 mg per parą. Tačiau jeigu Jums yra daugiau kaip 75 metų, rekomenduojama pradinė dozė yra 10 mg per parą.

#### Imnovid vartojimas tik su deksametazonu

- Rekomenduojama Imnovid dozė yra 4 mg per parą.
- Rekomenduojama pradinė deksametazono dozė yra 40 mg per parą. Tačiau jeigu Jums yra daugiau kaip 75 metų, rekomenduojama pradinė dozė yra 20 mg per parą.

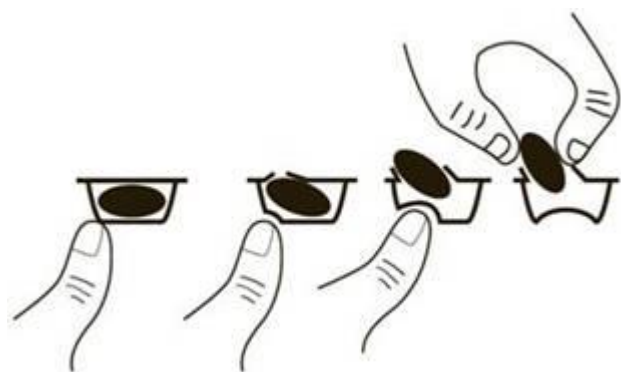
Remiantis Jūsų kraujo tyrimų rezultatais, bendra Jūsų būkle, kokius kitus vaistus galbūt vartojate (pvz., ciprofloksaciną, enoksaciną ir fluvoksaminą) ir pasireiškus šalutiniam gydymo poveikiui (ypač bėrimui ar tinimui), gydytojui gali reikėti sumažinti Imnovid, borteomibo ar deksametazono dozę arba nutraukti gydymą vienu ar keliais iš šių vaistų.

Jeigu sutrikusi Jūsų kepenų ar inkstų veikla, gydytojas labai atidžiai tikrins Jūsų būklę, kol vartosite šį vaistą.

### **Kaip vartoti Imnovid**

- Kapsulių negalima laužyti, atidaryti ar kramtyti. Jei perlaužtos Imnovid kapsulės miltelių pateko ant odos, nedelsdami gerai nuplaukite odą vandeniu su muilu.
- Ruošdami lizdinę plokštelę arba kapsulę, sveikatos priežiūros specialistai, globėjai ir šeimos nariai turi mūvėti vienkartinės pirštines. Po to pirštines reikia nusiimti atsargiai, kad vaisto nepatektų ant odos, įdėti į hermetiškai uždaromą plastikinį polietileninį maišelį ir pašalinti laikantis vietinių reikalavimų. Tada reikia gerai nusiplauti rankas vandeniu su muilu. Moterims, kurios yra nėščios arba įtaria, kad galbūt yra nėščios, lizdinės plokštelės arba kapsulės ruošti negalima.
- Prarykite kapsules nepažeistas, geriausia užsigeriant vandeniu.
- Kapsulės gali būti vartojamos su maistu ar be jo.
- Imnovid vartokite kasdien apytikriai tuo pačiu laiku.

Norėdami išimti kapsulę iš lizdinės plokštelės, spauskite tik vieną kapsulės galą, kad išstumtumėte ją pro foliją. Nespauskite kapsulės per vidurį, nes kapsulė gali lūžti.



Jeigu Jums yra inkstų funkcijos sutrikimų ir taikomas gydymas dialize, gydytojas Jums patars, kaip ir kada vartoti Imnovid.

### **Gydymo Imnovid trukmė**

Turite tęsti gydymo ciklus, kol gydytojas nurodys nutraukti gydymą.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Imnovid dozę?**

Pavartojus per didelę Imnovid dozę, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją arba vykti į ligoninę. Pasiimkite vaisto pakuotę.

### **Pamiršus pavartoti Imnovid**

Pamiršę pavartoti Imnovid numatytą dieną, kitą dieną kaip įprastai išgerkite kitą kapsulę. Negalima didinti vartojamo kapsulių skaičiaus norint kompensuoti ankstesnę dieną praleistą Imnovid dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

## Sunkus šalutinis poveikis

**Pastebėję bet kokį toliau nurodytą šalutinį poveikį, nutraukite Imnovid vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes Jums gali reikėti skubaus medicininio gydymo:**

- Karščiavimas, drebulys, gerklės uždegimas, kosulys, burnos opos ar bet kokie kiti infekcijos požymiai (dėl mažesnio su infekcija kovojančių baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus).
- Kraujavimas ar kraujosruva be priežasties, įskaitant kraujavimą iš nosies ir kraujavimą iš žarnų arba skrandžio (dėl poveikio trombocitais vadinamoms kraujo plokštelėms).
- Greitas kvėpavimas, greitas pulsas, karščiavimas ir drebulys, labai negausus šlapinimasis arba nesišlapinimas, pykinimas ir vėmimas, sumišimas, sąmonės praradimas (dėl kraujo infekcijos, vadinamos sepsiu arba sepsiniu šoku).
- *Clostridium difficile* bakterijos sukeltas sunkus, nepraeinantis arba kraujingas viduriavimas (gali būti su pilvo skausmu ar karščiavimu).
- Skausmas krūtinėje arba kojos, ypač apatinės dalies ar blauzdų, skausmas ir patinimas (sukeliamas kraujo krešulių).
- Dusulys (dėl sunkios krūtinės infekcijos, plaučių uždegimo, širdies nepakankamumo ar kraujo krešulio).
- Veido, lūpų, liežuvio ir gerklės patinimas, dėl kurio gali pasunkėti kvėpavimas (dėl sunkių tipų alerginių reakcijų, vadinamų angioneurozine edema ir anafilaksine reakcija).
- Tam tikrų tipų odos vėžys (žvyninių ląstelių karcinoma ir bazinių ląstelių karcinoma), galintis sukelti odos išvaizdos pokyčius arba darinių atsiradimą ant odos. Jeigu vartodami Imnovid pastebėjote bet kokių odos pokyčių, kiek galima greičiau apie tai pasakykite savo gydytojui.
- Hepatito B infekcijos atsinaujinimas, galintis sukelti odos ir akių pageltimą, tamsiai rudą šlapimo spalvą, dešinės pusės pilvo skausmą, karščiavimą ir pykinimo pojūtį ar šleikštulį. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote bent vieną iš šių simptomų.
- Išplitęs išbėrimas, aukšta kūno temperatūra, padidėję limfmazgiai ir kitų kūno organų pakenkimai (reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, dar vadinama VRESS arba padidėjusio jautrumo vaistui sindromu, toksinė epidermio nekrolizė arba Stivenso-Džonsono sindromas). Jei pasireiškia šie simptomai, pomalidomido vartojimą reikia nutraukti ir nedelsiant kreiptis į gydytoją arba medicininės pagalbos. Taip pat žr. 2 skyrių.

Pastebėję bet kokį pirmiau nurodytą sunkų šalutinį poveikį, **nutraukite Imnovid vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją**, nes Jums gali reikėti skubaus medicininio gydymo.

## Kitas šalutinis poveikis

**Labai dažnas** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Dusulys (dispnėja).
- Plaučių infekcijos (plaučių uždegimas ir bronchitas).
- Bakterijų ar virusų sukeltos nosies, sinusų (ančių) ir gerklės infekcijos.
- Mažas raudonųjų kraujo ląstelių skaičius, dėl ko gali pasireikšti anemija, sukelti nuovargį ir silpnumą.
- Maža kalio koncentracija kraujyje (hipokalemija), kuri gali sukelti silpnumą, raumenų mėšlungį, raumenų skausmus, palpitacijas, dilgčiojimą ar tirpimą, dusulį, nuotaikos pokyčius.
- Didelis cukraus kiekis kraujyje.
- Apetito praradimas.
- Vidurių užkietėjimas, viduriavimas ar pykinimas.
- Pykinimas (vėmimas).
- Energijos stoka.
- Pasunkėjęs užmigimas ar sutrikęs miegas.
- Galvos svaigimas, tremoras.
- Raumenų spazmai, raumenų silpnumas.
- Kaulų skausmas, nugaros skausmas.
- Nutirpimas, dilgsėjimas ar deginimo pojūtis odoje, skausmas plaštakose ir pėdose (periferinė sensorinė neuropatija).

- Kūno tinimas, įskaitant rankų ar kojų tinimą.

**Dažnas** (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Apalpimas.
- Kraujavimas kaukolės viduje.
- Sumažėjęs gebėjimas judėti ar jausti (jutimas) plaštakose, rankose, kojose ir pėdose dėl nervų pažeidimo (periferinė sensorinė motorinė neuropatija).
- Odos nutirpimas, niežėjimas ir dilgsėjimas (parestezija).
- Galvos sukimosi pojūtis, dėl kurio sunku atsistoti ir normaliai judėti.
- Patinimas, sukeltas skysčio.
- Dilgėlinė (urtikarija).
- Išbėrimas.
- Niežtinti oda.
- Juostinė pūslelinė.
- Greitas ir nereguliarus širdies plakimas (prieširdžių virpėjimas).
- Širdies smūgis (krūtinės skausmas, plintantis į rankas, kaklą, žandikaulį, prakaitavimas ir dusulys, pykinimas ar vėmimas).
- Krūtinės skausmas, krūtinės infekcija.
- Padidėjęs kraujospūdis.
- Raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių bei trombocitų skaičiaus sumažėjimas tuo pačiu metu (pancitopenija), dėl kurio turėsite didesnę polinkį į kraujavimą ir kraujosruvas. Galite jausti nuovargį, silpnumą ir dusulį, taip pat Jums yra didesnė užsikrėtimo infekcija tikimybė.
- Sumažėjęs limfocitų (tam tikro tipo baltųjų kraujo kūnelių) skaičius (limfopenija), dažnai sukeltas infekcijos.
- Mažas magnio kiekis kraujyje (hipomagnezemia), dėl kurio gali pasireikšti nuovargis, bendras silpnumas, raumenų mėšlungis, dirglumas ir gali sukelti kalcio kiekis kraujyje sumažėjimą (hipokalcemija), dėl ko gali atsirasti tirpimas ir (arba) rankų, kojų ar lūpų dilgčiojimas. raumenų mėšlungis, raumenų silpnumas, apsvaigimas, sumišimas.
- Mažas fosfato kiekis kraujyje (hipofosfatemia), kuris gali sukelti raumenų silpnumą ir dirglumą arba sumišimą.
- Didelis kalcio kiekis kraujyje (hiperkalcemija), galintis sukelti refleksų sulėtėjimą ir skeleto raumenų silpnumą.
- Didelis kalio kiekis kraujyje, galintis sutrikdyti širdies ritmą.
- Mažas natrio kiekis kraujyje, galintis sukelti nuovargį ir sumišimą, raumenų trūkčiojimą, mėšlungį (epilepsijos priepuolius) arba komą.
- Didelis šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, galintis sukelti tam tikrą artrito formą – podagrą.
- Žemas kraujospūdis, galintis sukelti galvos svaigimą ar alpimą.
- Į gripą panašūs simptomai.
- Burnos perštėjimas ar džiūvimas.
- Pakitęs skonis.
- Pilvo skausmas, pilvo patinimas.
- Sumišimas.
- Liūdesys (prislėgta nuotaika).
- Sąmonės praradimas, alpimas.
- Akies drumstumas (katarakta).
- Inkstų pažeidimas.
- Negebėjimas šlapintis.
- Nenormalūs kepenų tyrimų rezultatai.
- Šlapimo takų infekcija, kuri gali sukelti deginimo pojūtį šlapinantis arba poreikį dažniau šlapintis.
- Dubens skausmas.
- Svorio sumažėjimas.



**Nedažnas** (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Insultas.
- Kepenų uždegimas (hepatitas), galintis sukelti odos niežulį, odos ir akių baltymų pageltimą (gelta), blyškios spalvos išmatas, tamsios spalvos šlapimą ir pilvo skausmą.
- Vėžinių ląstelių irimas, sukeliantis toksinių junginių išskyrimą į kraujotaką (naviko suirimo sindromas). Tai gali sukelti inkstų sutrikimų.
- Susilpnėjusi skydliaukės funkcija, kuri gali sukelti tokius simptomus, kaip nuovargis, letargija, raumenų silpnumas, lėtas širdies plakimas, svorio augimas.

**Nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Solidinio organo (pvz., širdies ar kepenų) transplantanto atmetimas.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Imnovid**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus vaisto pakuotės pažeidimą ar matomus sugadinimo požymius, Imnovid vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Pasibaigus gydymui, nesuvartotas vaistas turi būti grąžintas vaistininkui. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Imnovid sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra pomalidomidas.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421), pregelifikuotas krakmolos ir natrio stearilfumaratas.

Imnovid 1 mg kietoji kapsulė:

- Kiekvienoje kapsulėje yra 1 mg pomalidomido.
- Kapsulės apvalkalo sudėtis: želatina, titano dioksidas (E171), indigotinas (E132), geltonasis geležies oksidas (E172) bei baltasis ir juodasis rašalas.
- Užrašo rašalo sudėtis: šelakas, titano dioksidas (E171), simetikonas, propilenglikolis (E1520) ir amonio hidroksidas (E527) (baltasis rašalas) bei šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis (E1520) ir amonio hidroksidas (E527) (juodasis rašalas).

Imnovid 2 mg kietoji kapsulė:

- Kiekvienoje kapsulėje yra 2 mg pomalidomido.
- Kapsulės apvalkalo sudėtis: želatina, titano dioksidas (E171), indigotinas (E132), geltonasis geležies oksidas (E172), eritrozinas (E127) ir baltasis rašalas.
- Užrašo rašalo sudėtis: baltasis rašalas – šelakas, titano dioksidas (E171), simetikonas, propilenglikolis (E1520) ir amonio hidroksidas (E527).

Imnovid 3 mg kietoji kapsulė:

- Kiekvienoje kapsulėje yra 3 mg pomalidomido.
- Kapsulės apvalkalo sudėtis: želatina, titano dioksidas (E171), indigotinas (E132), geltonasis geležies oksidas (E172) ir baltasis rašalas.
- Užrašo rašalo sudėtis: baltasis rašalas – šelakas, titano dioksidas (E171), simetikonas, propilenglikolis (E1520) ir amonio hidroksidas (E527).

Imnovid 4 mg kietoji kapsulė:

- Kiekvienoje kapsulėje yra 4 mg pomalidomido.
- Kapsulės apvalkalo sudėtis: želatina, titano dioksidas (E171), indigotinas (E132), briliantinis mėlynasis FCF (E133) ir baltasis rašalas.
- Užrašo rašalo sudėtis: baltasis rašalas – šelakas, titano dioksidas (E171), simetikonas, propilenglikolis (E1520) ir amonio hidroksidas (E527).

### **Imnovid išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Imnovid 1 mg kietosios kapsulės: tamsiai mėlynas matinis viršus ir geltonas matinis pagrindas, su užrašu „POM L1 mg“.

Imnovid 2 mg kietosios kapsulės: tamsiai mėlynas matinis viršus ir oranžinis matinis pagrindas, su užrašu „POML 2 mg“.

Imnovid 3 mg kietosios kapsulės: tamsiai mėlynas matinis viršus ir žalias matinis pagrindas, su užrašu „POML 3 mg“.

Imnovid 4 mg kietosios kapsulės: tamsiai mėlynas matinis viršus ir mėlynas matinis pagrindas, su užrašu „POML 4 mg“.

Vienoje dėžutėje yra 14 arba 21 kapsulė. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

### **Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami ir atnaujinta informacija apie šį vaistą pateikiama išmaniuoju telefonu nuskaičius ant išorinės pakuotės esantį QR kodą. Ta pati informacija taip pat pateikiama šiuo URL adresu:

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

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

**IV PRIEDAS**  
**MOKSLINĒS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĒJIMO (-Ū)**  
**SĀLYGŪ KEITIMO PAGRINDAS**

## **Mokslinės išvados**

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) pomalidomido periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Atsižvelgdamas į turimus literatūros ir spontaninių pranešimų apie solidinio organo transplantato atmetimą duomenis, įskaitant kai kuriais atvejais glaudų laikiną ryšį, ir atsižvelgiant į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* pranešėjas mano, kad gali būti nustatytas priežastinis ryšys tarp pomalidomido ir solidinio organo transplantato atmetimo. *PRAC* pranešėjas padarė išvadą, kad turi būti atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pomalidomido, informaciniai dokumentai.

*CHMP* pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

### **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

*CHMP*, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl pomalidomido, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra pomalidomido, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

*CHMP* rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.