

**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, 4 dydis, želatinos kietoji kapsulė.

Imnovid 2 mg kietosios kapsulės

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

Imnovid 3 mg kietosios kapsulės

Tamsiai mėlynas matinis viršus ir žalias matinis pagrindas, su užrašu „POML 3 mg“ baltu rašalu, 2 dydis, želatinos kietoji kapsulė.

Imnovid 4 mg kietosios kapsulės

Tamsiai mėlynas matinis viršus ir mėlynas matinis pagrindas, su užrašu „POML 4 mg“ baltu rašalu, 2 dydis, želatinos kietoji kapsulė.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

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.

#### Dozavimas

Rekomenduojama pradinė dozė yra 4 mg pomalidomido kartą per parą, vartojama per burną 1-21 pasikartojančio 28 dienų ciklo dienas. Rekomenduojama deksametazono dozė yra 40 mg kartą per parą, vartojama per burną 1, 8, 15 ir 22 kiekvieno 28 dienų gydymo ciklo dienas.

Dozavimą tęsti arba koreguoti reikia atsižvelgiant į klinikinius arba laboratorinius duomenis.

Jeigu liga progresuoja, gydymą reikia nutraukti.

#### Pomalidomido dozės koregavimas arba vartojimo nutraukimas

Nurodymai, kaip nutraukti gydymą pomalidomidu arba mažinti jo dozę pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms pateikiami lentelėje toliau.

- *Pomalidomido dozės koregavimo nurodymai*

<b>Toksinis poveikis</b>	<b>Dozės koregavimas</b>
<b><u>Neutropenija</u></b> ANS* < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l arba febrili neutropenija (≥ 38,5 °C temperatūra ir < 1 x 10 <sup>9</sup> /l ANS)	Nutraukti gydymą pomalidomidu, kas savaitę atlikti BKT**.
ANS vėl pasiekia ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l	Vėl skirti vartoti 3 mg pomalidomido per parą.
Kiekvienas kitas sumažėjimas < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Nutraukti gydymą pomalidomidu.
ANS vėl pasiekia ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l	Vėl skirti vartoti 1 mg mažesnę už ankstesnę pomalidomido dozę.
<b><u>Trombocitopenija</u></b> Trombocitų skaičius < 25 x 10 <sup>9</sup> /l	Nutraukti gydymą pomalidomidu, kas savaitę atlikti BKT**.
Trombocitų skaičius vėl pasiekia ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Vėl skirti vartoti 3 mg pomalidomido per parą.
Kiekvienas kitas sumažėjimas < 25 x 10 <sup>9</sup> /l	Nutraukti gydymą pomalidomidu.
Trombocitų skaičius vėl pasiekia ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Vėl skirti vartoti 1 mg mažesnę už ankstesnę pomalidomido dozę.

\*ANS – absoliutus neutrofilų skaičius; \*\*BKT – bendras kraujo tyrimas (ang. *Complete Blood Count, CBC*).

Norint pradėti naują gydymo pomalidomidu ciklą, neutrofilų skaičius turi būti ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l, o trombocitų skaičius ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l.

Neutropenijos atveju gydytojas turi apsvarstyti augimo faktorių vartojimą.

Pasireiškus kitoms 3-ojo ar 4-ojo laipsnio nepageidaujamoms reakcijoms, laikomoms susijusiomis su pomalidomidu, reikia nutraukti gydymą ir vėl skirti vartoti 1 mg mažesnę už ankstesnę dozę, kai, gydytojo nuomone, nepageidaujama reakcija bus sumažėjusi iki ≤ 2 laipsnio.

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

Pasireiškus 2–3 laipsnio odos išbėrimui, reikia apsvarstyti galimybę laikinai arba visiškai nutraukti pomalidomido vartojimą. Pasireiškus angioneurozinei edemai, 4 laipsnio išbėrimui, ekfoliaciniam ar pūsliniam išbėrimui arba įtarus Stivenso-Džonsono sindromą (SDS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ar vaistų reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (VRESS), pomalidomido vartojimą reikia nutraukti; praėjus šioms reakcijoms, vaisto toliau vartoti negalima.

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

• *Deksametazono dozės koregavimo nurodymai*

<b>Toksinis poveikis</b>	<b>Dozės koregavimas</b>
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	Nutraukti gydymą, kol simptomai taps kontroliuojami. Vėl skirti vartoti, papildomai skyrus H <sub>2</sub> receptorių blokatorių ir sumažinus dozę vienu lygiu.
≥ 3 laipsnio edema	Jei reikia, vartoti diuretikų ir sumažinti dozę vienu lygiu.
≥ 2 laipsnio sumišimas ir nuotaikų kaita	Nutraukti gydymą, kol simptomai išnyks. Vėl skiriant vartoti, sumažinti dozę vienu lygiu.
≥ 2 laipsnio raumenų silpnumas	Nutraukti gydymą, kol raumenų silpnumas bus ≤ 1 laipsnio. Vėl skirti vartoti, sumažinus dozę vienu lygiu.
≥ 3 laipsnio hiperglikemija	Sumažinti dozę vienu lygiu. Jei reikia, gydyti insulinu arba geriamaisiais gliukozės kiekį mažinančiais preparatais.
Ūminis pankreatitas	Nutraukti paciento gydymą deksametazonu.
Kitos ≥ 3 laipsnio su deksametazonu susijusios nepageidaujamos reakcijos	Nutraukti gydymą deksametazonu, kol nepageidaujama reakcija sumažės iki ≤ 2 laipsnio. Vėl skirti vartoti, sumažinus dozę vienu lygiu.

Deksametazono dozės mažinimo lygiai

Dozės mažinimo lygiai (≤ 75 metų): pradinė dozė 40 mg; dozės lygis-1 20 mg; dozės lygis-2 10 mg, vartojama 1, 8, 15 ir 22 kiekvieno 28 dienų gydymo ciklo dienas.

Dozės mažinimo lygiai (> 75 metų): pradinė dozė 20 mg; dozės lygis-1 12 mg; dozės lygis-2 8 mg, vartojama 1, 8, 15 ir 22 kiekvieno 28 dienų gydymo ciklo dienas.

Jei toksinis poveikis išlieka ilgiau nei 14 dienų, deksametazono dozė bus sumažinta vienu dozės lygiu.

### Ypatingos populiacijos

#### *Senyvi žmonės*

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 gydymo ciklo dienas.

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientai, kurių bendras bilirubino kiekis serume yra > 2,0 mg/dl, 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.

#### *Inkštų funkcijos sutrikimas*

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

#### *Vaikų populiacija*

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 – užsigieriant 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.

### **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.

### **4.4 Specialūs išpėjimai 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, Turnerio (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 4 savaites prieš pradėdant gydymą, viso gydymo metu ir 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 kas 4 savaites, nebent jai yra patvirtinta kiaušintakių sterilizacija.
- Ji patvirtina, kad supranta su pomalidomido vartojimu susijusią riziką bei būtinas atsargumo priemones.

Vaistinių preparatų 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 vieną veiksmingą kontracepcijos metodą 4 savaites prieš pradėdamos gydymą, gydymo metu ir iki 4 savaičių po gydymo pomalidomidu bei net ir laikinai nutraukus gydymą, išskyrus tuos atvejus, kai pacientė visiškai ir nuolatos susilaiko nuo lytinių santykių, tai patvirtinant kas mėnesį. Jei pacientas nevalo 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 ejakulato tyrimais;
- ovuliaciją slopinančios tik progestogeno turinčios kontraceptinės tabletės (t.y. dezogestrelis).

Dėl padidėjusios venų tromboembolijos 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 tromboembolijos 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. Pomalidomidą 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 pomalidomidą, metu arba likus 3 dienoms iki šio vizito pas vaistus skiriančią gydytoją pacientei, kuri pastarąsias 4 savaites vartojo veiksmingą kontracepciją. Tyrimas turi užtikrinti, kad gydymą pomalidomidu pradėdanti pacientė nėra nėščia.

### *Stebėjimas ir gydymo nutraukimas*

Medikui prižiūrint nėštumo tyrimas turi būti kartojamas kas 4 savaites, įskaitant 4 savaites po gydymo nutraukimo, nebent yra patvirtintas kiaušintakių sterilizacijos atvejis. Šie nėštumo testai turi būti atliekami apsilankymo pas vaistus skiriančią 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 gražinti 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.

### 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 savaites, 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 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 trombozės susidarymą mažinančių vaistų (jei tai nėra kontraindikuotina) (pvz., acetilsalicilo rūgštį, varfariną, hepariną ar klopidoogrelį), ypač pacientams, kuriems yra papildomų trombozės rizikos veiksnių. Sprendimas vartoti trombozės susidarymą mažinančių vaistų turi būti priimtas atidžiai įvertinus individualius paciento rizikos veiksnius. Klinikinių tyrimų metu pacientai profilaktiškai vartojo acetilsalicilo rūgštį ar kitų trombozės 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.

### Periferinė neuropatija

Pacientai, sergantys nepraeinančia  $\geq 2$  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 nepakankamumo reiškiniai, įskaitant stazinį širdies nepakankamumą ir plaučių edemą (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 nepakankamumo 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 ir sunkios dermatologinės reakcijos, įskaitant SDS, TEN ir VRESS (žr. 4.8 skyrių). Vaistinių preparatą 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 pūsliniam 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, 4 laipsnio bėrimui, eksfoliaciniam ar pūsliniam bėrimui, 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 ištirti 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 ištirti, 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.

## Natrio kiekis

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

## **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 neiširta (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 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 (ciprofloksacinai, enoksacinai ir fluvoksaminai) vartojami kartu su pomalidomidu, pomalidomido dozę 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.

## **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

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 reiškių (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

Visos ir 3-ojo ar 4-ojo laipsnio nepageidaujamos reakcijos (NRs), stebėtos pacientams, gydytiems pomalidomidu ir deksametazonu, pateiktos toliau esančioje 1 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) ir vaistui esant rinkoje. Kiekvienoje organų sistemos klasėje bei dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Dažniai apibūdinami pagal esamas gaires: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ) ir nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ).

**1 lentelė. NRs, stebėtos pacientams, gydytiems pomalidomidu ir dexametazonu**

Organų sistemos klasė / pageidautinas terminas	Visos NRs / dažnis	3–4-ojo laipsnio NRs / dažnis
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	<p><u>Labai dažni</u> Pneumonija (bakterinės, virusinės ir grybelinės infekcijos, įskaitant oportunistines infekcijas)</p> <p><u>Dažni</u> Neutropeninis sepsis, bronchopneumonija, bronchitas, kvėpavimo takų infekcija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, nazofaringitas, Juostinė pūslelinė (<i>Herpes zoster</i>)</p> <p><u>Dažnis nežinomas</u> Hepatito B reaktyvacija</p>	<p><u>Dažni</u> Neutropeninis sepsis, pneumonija (bakterinės, virusinės ir grybelinės infekcijos, įskaitant oportunistines infekcijas), bronchopneumonija, kvėpavimo takų infekcija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija</p> <p><u>Nedažnos</u> Bronchitas, juostinė pūslelinė (<i>Herpes zoster</i>)</p> <p><u>Dažnis nežinomas</u> Hepatito B reaktyvacija</p>
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>	<p><u>Nedažni</u> Odos bazinių ląstelių karcinoma, odos žvyninių ląstelių karcinoma</p>	<p><u>Nedažni</u> Odos bazinių ląstelių karcinoma, odos žvyninių ląstelių karcinoma</p>
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	<p><u>Labai dažni</u> Neutropenija, trombocitopenija, leukopenija, anemija</p> <p><u>Dažni</u> Febrilinė neutropenija, pancitopenija*</p>	<p><u>Labai dažni</u> Neutropenija, trombocitopenija, anemija</p> <p><u>Dažni</u> Febrilinė neutropenija, leukopenija, pancitopenija*</p>
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	<p><u>Dažni</u> Angioneurozinė edema*, dilgėlinė*</p>	<p><u>Nedažni</u> Angioneurozinė edema*, dilgėlinė*</p>
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	<p><u>Labai dažni</u> Sumažėjęs apetitas</p> <p><u>Dažni</u> Hiperkalemija, hiponatremija, hiperurikemija*</p> <p><u>Nedažni</u> Naviko lizės sindromas*</p>	<p><u>Dažni</u> Hiperkalemija, hiponatremija, hiperurikemija*</p> <p><u>Nedažni</u> Sumažėjęs apetitas, naviko lizės sindromas*</p>
<b>Psichikos sutrikimai</b>	<p><u>Dažni</u> Suglumimo būklė</p>	<p><u>Dažni</u> Suglumimo būklė</p>
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	<p><u>Dažni</u> Sutrikusi sąmonė, periferinė sensorinė neuropatija, svaigulys, tremoras, intrakranijinis kraujavimas*</p> <p><u>Nedažni</u> Galvos smegenų kraujotakos sutrikimas*</p>	<p><u>Dažni</u> Sutrikusi sąmonė</p> <p><u>Nedažni</u> Periferinė sensorinė neuropatija, galvos svaigimas, tremoras, galvos smegenų kraujotakos sutrikimas*, intrakranijinis kraujavimas*</p>
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>	<p><u>Dažni</u> Svaigimas (<i>vertigo</i>)</p>	<p><u>Dažni</u> Svaigimas (<i>vertigo</i>)</p>

Organų sistemos klasė / pageidautinas terminas	Visos NRs / dažnis	3–4-ojo laipsnio NRs / dažnis
<b>Širdies sutrikimai</b>	<u>Dažni</u> Širdies nepakankamumas*, prieširdžių virpėjimas*, miokardo infarktas*	<u>Dažni</u> Širdies nepakankamumas*, prieširdžių virpėjimas*  <u>Nedažni</u> Miokardo infarktas*
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	<u>Dažni</u> Giliųjų venų trombozė	<u>Nedažni</u> Giliųjų venų trombozė
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	<u>Labai dažni</u> Dusulys, Kosulys  <u>Dažni</u> Plaučių embolija, Kraujavimas iš nosies*, Intersticinė plaučių liga*	<u>Dažni</u> Dispneja  <u>Nedažni</u> Plaučių embolija, Kosulys, Kraujavimas iš nosies*, Intersticinė plaučių liga*
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	<u>Labai dažni</u> Viduriavimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas  <u>Dažni</u> Vėmimas, kraujavimas iš virškinimo trakto	<u>Dažni</u> Viduriavimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas  <u>Nedažni</u> Pykinimas, kraujavimas iš virškinimo trakto
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	<u>Nedažni</u> Hiperbilirubinemija, hepatitas*	<u>Nedažni</u> Hiperbilirubinemija
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	<u>Dažni</u> Išbėrimas, niežėjimas  <u>Dažnis nežinomas</u> Vaistų reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais* Toksinė epidermio nekrolizė* Stivenso-Džonsono sindromas*	<u>Dažni</u> Išbėrimas  <u>Dažnis nežinomas</u> Vaistų reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais* Toksinė epidermio nekrolizė* Stivenso-Džonsono sindromas*
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	<u>Labai dažni</u> Kaulų skausmai, Raumenų spazmai	<u>Dažni</u> Kaulų skausmai  <u>Nedažni</u> Raumenų spazmai
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	<u>Dažni</u> Inkstų nepakankamumas, Šlapimo susilaikymas	<u>Dažni</u> Inkstų nepakankamumas  <u>Nedažni</u> Šlapimo susilaikymas
<b>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</b>	<u>Dažni</u> Dubens skausmai	<u>Dažni</u> Dubens skausmai
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	<u>Labai dažni</u> Nuovargis, karščiavimas, periferinė edema	<u>Dažni</u> Nuovargis, karščiavimas, periferinė edema

Organų sistemos klasė / pageidautinas terminas	Visos NRs / dažnis	3–4-ojo laipsnio NRs / dažnis
<b>Tyrimai</b>	<u>Dažni</u> Sumažėjęs neutrofilų skaičius, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, sumažėjęs trombocitų skaičius, padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas, padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje*	<u>Dažni</u> Sumažėjęs neutrofilų skaičius, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, sumažėjęs trombocitų skaičius, alaninaminotransferazės padidėjimas  <u>Nedažni</u> Padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje*

\* Nustatyta remiantis duomenimis vaistui esant rinkoje, dažnis paremtas klinikinių tyrimų duomenimis.

### 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*

Neutropenija pasireiškė 45,3 % pacientų, vartojusių pomalidomidą kartu su maža deksametazono doze (Pom + M deks D), bei 19,5 % pacientų, vartojusių didelę deksametazono dozę (D deks D). Neutropenija buvo 3-ojo ar 4-ojo laipsnio 41,7 % pacientų, vartojusių Pom + M deks D, palyginti su 14,8 % pacientų, vartojusių D deks D. Pom + M deks D gydytiems pacientams neutropenija buvo nedažnai sunki (2,0 % pacientų), dėl jos nereikėjo nutraukti gydymo bei ji buvo susijusi su gydymo sustabdymu 21,0 % ir su dozės sumažinimu 7,7 % pacientų.

Febrilinė neutropenija (FN) pasireiškė 6,7 % pacientų, vartojusių Pom + M deks D, ir nė vienam pacientui, vartojusiam D deks D. Visos šios reakcijos buvo 3-ojo ar 4-ojo laipsnio. Sunki FN nustatyta 4,0 % pacientų. FN buvo susijusi su vaisto vartojimo sustabdymu 3,7 % pacientų ir su dozės sumažinimu – 1,3 % pacientų, su gydymo nutraukimu nebuvo susijusi.

Trombocitopenija pasireiškė 27,0 % pacientų, vartojusių Pom + M deks D, ir 26,8 % pacientų, vartojusių D deks D. Trombocitopenija buvo 3-ojo ar 4-ojo laipsnio 20,7 % pacientų, vartojusių Pom + M deks D, ir 24,2 % pacientų, vartojusių D deks D. Pom + M deks D vartojantiems pacientams neutropenija buvo sunki 1,7 % pacientų, dėl jos reikėjo sumažinti dozę 6,3 % pacientų, sustabdyti vaisto vartojimą 8 % pacientų ir nutraukti gydymą 0,7 % pacientų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

#### *Infekcija*

Infekcija buvo dažniausias nehematologinis toksinis poveikis, jis pasireiškė 55,0 % pacientų, vartojusių Pom + M deks D, ir 48,3 % pacientų, vartojusių D deks D. Maždaug pusė iš šių infekcijų buvo 3-ojo ar 4-ojo laipsnio; pasireiškė 24,0 % pacientų, gydytų Pom + M deks D, ir 22,8 % pacientų, vartojusių D deks D.

Pom + M deks D gydytiems pacientams dažniausiai nustatytos infekcijos buvo pneumonija ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (atitinkamai 10,7 % ir 9,3 % pacientų); 24,3 % nustatytų infekcijų buvo sunkios, mirtinos (5-ojo laipsnio) infekcijos pasireiškė 2,7 % gydytų pacientų. Pom + M deks D gydytiems pacientams dėl infekcijos reikėjo nutraukti vaisto vartojimą 2,0 % pacientų, sustabdyti gydymą 14,3 % pacientų ir sumažinti dozę 1,3 % pacientų.

### *Tromboemboliniai reiškiniai*

Venų embolijos ar trombozės reiškiniai (VTR) pasireiškė 3,3 % pacientų, vartojusių Pom + M deks D, ir 2,0 % pacientų, vartojusių D deks D. 3-ojo ar 4-ojo laipsnio reakcijos pasireiškė 1,3 % pacientų, vartojusių Pom + M deks D ir nė vienam pacientui, vartojusiam D deks D. Klinikinių tyrimų metu Pom + M deks D gydytiems pacientams sunkūs VTR nustatyti 1,7 % pacientų, mirtinų reakcijų nenustatyta, VTR nebuvo susiję su gydymo nutraukimu.

Klinikinių tyrimų metu profilaktiškai vartoti acetilsalicilo rūgštį (ir kitus antikoagulantus didelės rizikos pacientams) buvo privaloma visiems pacientams. Rekomenduojamas gydymas antikoagulantais (jei nėra kontraindikuotinas) (žr. 4.4 skyrių).

### *Periferinė neuropatija*

Pacientai, sergantys nepraeančiais  $\geq 2$  laipsnio periferine neuropatija, į klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo. Periferinė neuropatija, daugiausiai 1-ojo ar 2-ojo laipsnio, pasireiškė 12,3 % pacientų, vartojusių Pom + M deks D, ir 10,7 % pacientų, vartojusių D deks D. 3-ojo ar 4-ojo laipsnio reakcijos pasireiškė 1,0 % pacientų, vartojusių Pom + M deks D, ir 1,3 % pacientų, vartojusių D deks D. Klinikinių tyrimų metu Pom + M deks D gydytiems pacientams sunkių periferinės neuropatijos reakcijų nenustatyta, dėl periferinės neuropatijos gydymą reikėjo nutraukti 0,3 % pacientų (žr. 4.4 skyrių).

Laiko iki neuropatijos pradžios mediana buvo 2,1 savaitės, svyravo nuo 0,1 iki 48,3 savaičių. Laiko iki pradžios mediana ankstesnė buvo pacientams, vartojusiems D deks D nei Pom + M deks D (1,3 savaitės plg. 2,1 savaitės).

Laiko iki ligos pabaigos mediana buvo 22,4 savaitės pacientams, vartojusiems Pom + M deks D, ir 13,6 savaitės pacientams, vartojusiems D deks D. Apatinė 95 % PI riba buvo 5,3 savaitės pacientams, vartojusiems Pom + M deks D ir 2,0 savaitės pacientams, vartojusiems D deks D.

### *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 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).

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

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

## **4.9 Perdozavimas**

Tyrimų metu sveikiems savanoriams vartojant net 50 mg vienkartinę pomalidomido dozę ir dauginę 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 citokinių, pavyzdžiui, TNF- $\alpha$  ir IL-6, gamybą. Pomalidomidas taip pat slopina angiogenezę blokuodamas endotelio ląstelių migravimą ir adheziją.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pomalidomido, vartojamo kartu su deksametazonu, veiksmingumas ir saugumas buvo vertinti III fazės daugiacentriame, atsitiktinių imčių, atviraime 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 pradamas nuo 20 mg deksametazono dozės. Gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo pradžios.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) pagal Tarptautinės mielomos darbo grupės (*angl. International Myeloma Working Group, IMWG*) kriterijus. Numatytoje gydyti (*ang. 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 reiškinių 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 reiškinių 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 prognozinės 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 2 lentelėje. ITT populiacijos IBLP Kaplano-Mejerio kreivė pateikta 1 pav.



**2 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.

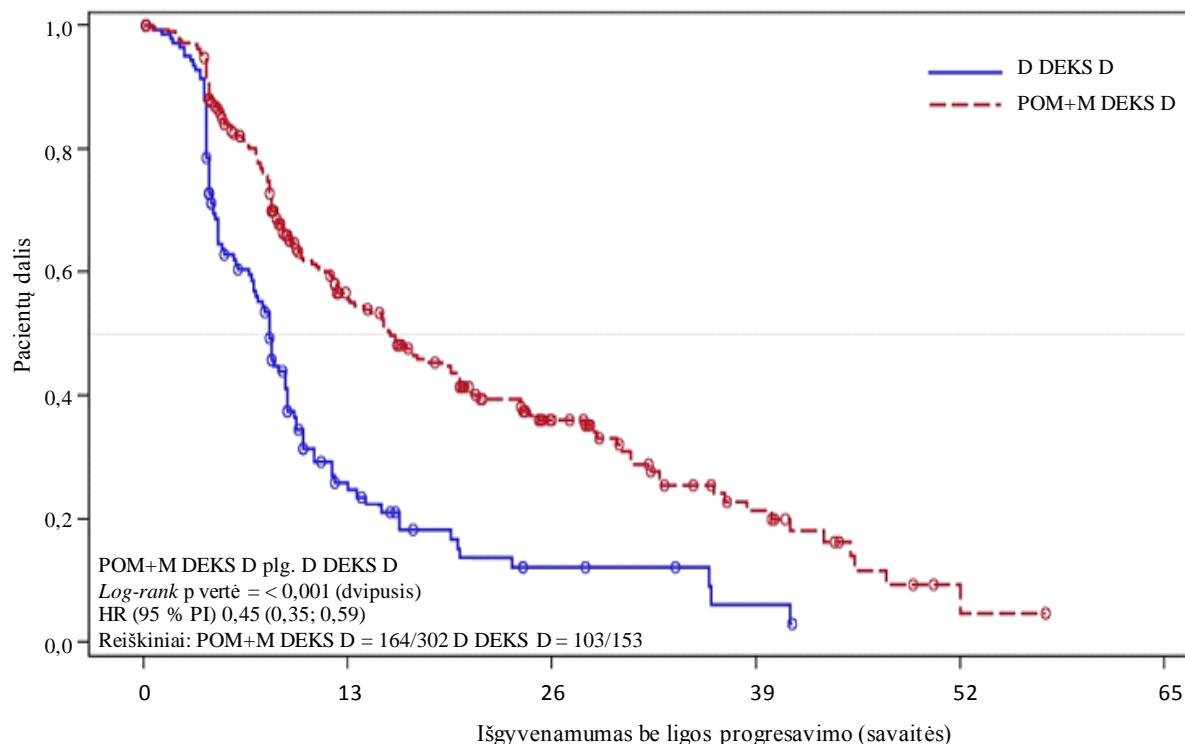
<sup>b</sup> Išgyvenamumo be ligos progresavimo laiko medianos 95 % pasikliautinis intervalas.

<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 bortezomibu, 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.

Duomenys atnaujinti 2012 m. rugsėjo 7 d.

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



Duomenys atnaujinti 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 nepageidaujamų 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 3 lentelėje. ITT populiacijos BI Kaplano-Mejerio kreivė pateikta 2 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.

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

	<b>Statistika</b>	<b>Pom + M deks D (N = 302)</b>	<b>D deks D (N = 153)</b>
	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.

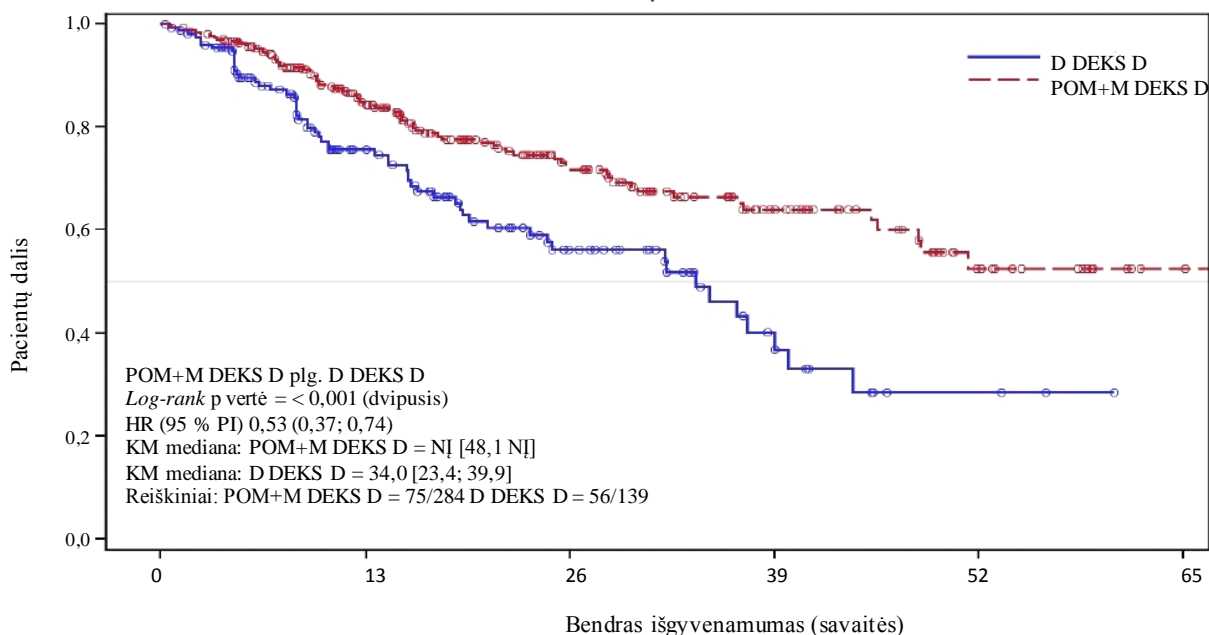
<sup>b</sup> Bendo išgyvenamumo laiko medianos 95 % pasikliautinis intervalas.

<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.

Duomenys atnaujinti 2012 m. rugsėjo 7 d.

## 2 pav. Bendro išgyvenamumo Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija)



Duomenys atnaujinti 2012 m. rugsėjo 7 d.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti pomalidomido tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis dauginei mielomai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 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 junginiais su žmogaus plazmos baltymais sudarė 12-44 % ir nepriklausė nuo koncentracijos.

### Biotransformacija

Sveikiems tiriamiesiems, kurie vartojo vienkartinę geriamąją [ $^{14}C$ ]-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 dozė 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 hidroksilinimui ir tolesniam gliukuronidinimui) 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

Duomenų apie pomalidomido vartojimą pacientams vaikams (< 18 metų) nėra.

### 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 reiktų 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 reiktų koreguoti gydymo schemą arba dozę (žr. 4.2 skyrių).

### **5.3 Ikiklinikinių 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-

glutamiltransferazės (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 padažnęsį 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, skydliaukės 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 (sulenktos ir (arba) susuktos priekinės ir (arba) užpakalinės galūnės, neprisitvirtinęs pirštas arba jo nebuvimas) bei susiję skeleto apsigimimai (nesukaulėjęs delnas, nelygiuojantis pirštakaulis ir delnas, piršto nebuvimas, nesukaulėjęs pirštakaulis ir trumpas, nesukaulėjęs arba sulenktas blauzdikaulis); vidutinis lateralinio skilvelio smegenyse išsiplėtimas; nenormali dešinės poraktikaulinės arterijos padėtis; vidurinės plaučių skilties nebuvimas; žemai esantys inkstai; pakitusi kepenų morfologija, nevisiškai 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, Imnovid 3 mg kietosios kapsulės, Imnovid 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 praplėšiama aliuminio folija.

Vienoje pakuotėje yra 21 kapsulė.

## **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.

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

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Celgene Europe B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Nyderlandai

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

### Imnovid 1 mg kietosios kapsulės

EU/1/13/850/001

### Imnovid 2 mg kietosios kapsulės

EU/1/13/850/002



Innovid 3 mg kietosios kapsulės

EU/1/13/850/003

Innovid 4 mg kietosios kapsulės

EU/1/13/850/004

## **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 Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Jungtinė Karalystė

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **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 numatyta 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
  - 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
- 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)
    - Gydymo pomalidomidu metu
    - Savaitę po paskutinės dozės
  - Gydymo 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 kokį 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 reiškinų 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 kokį 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) 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>
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).	Galutinė klinikinio tyrimo ataskaita: 2023 m. rugpjūčio 31 d.

**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 (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 1 mg pomalidomido.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

21 kietoji kapsulė

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

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje 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**

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

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

EU/1/13/850/001

**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**

Celgene Europe B.V.

**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**

21 kietoji kapsulė

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

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje 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**

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

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

EU/1/13/850/002

**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**

Celgene Europe B.V.

**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**

21 kietoji kapsulė

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

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**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**

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

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

EU/1/13/850/003

**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**

Celgene Europe B.V.

**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 (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 4 mg pomalidomido.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

21 kietoji kapsulė

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

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**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**

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

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

EU/1/13/850/004

**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**

Celgene Europe B.V.

**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 nevertokite. 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 kartu su kitu vaistu, vadinamu deksametazonu (vaistu nuo uždegimo), suaugusiųjų, sergančių tam tikro tipo vėžiu – dauginė mieloma, gydymui. Šis vaistas skiriamas žmonėms, kurių būklė pablogėjo, nors prieš tai jie yra gavę mažiausiai du kito gydymo kursus, įskaitant gydymą vaistais lenalidomidu ir bortezomibu.

#### 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, vartojant kartu su deksametazonu, veikia įvairiai:

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

Imnovid, vartojant kartu su deksametazonu, gali pristabdyti dauginės mielomos sunkėjimą:

- Imnovid kartu su deksametazonu vartojusiems pacientams laikas be dauginės mielomos paūmėjimo vidutiniškai pailgėjo iki 16 savaičių, o vien deksametazoną vartojusiems pacientams šio laiko trukmė – 8 savaitės.

## 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. Gydyimo 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 kraujo krešulių susidarymo tikimybė;
- Jums buvo pasireikšusi 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. Gydyimas 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 sisteminiais 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.

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 4 savaites prieš gydymą, viso gydymo metu ir 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, kas 4 savaites gydymo metu ir 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 pastojo 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 pastojo, nedelsdamas 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 pradėdant 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.

Imnovid vartojamas kartu su kitu vaistu, vadinamu deksametazonu. Daugiau informacijos apie jo vartojimą ir poveikį pateikta deksametazono pakuotės lapelyje.

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

Imnovid ir deksametazonas yra vartojami gydymo ciklais.

- Kiekvienas ciklas trunka 28 dienas (4 savaites).

### **Kiek vaisto vartoti**

#### **Imnovid**

Rekomenduojama Imnovid dozė yra 4 mg vieną kartą per parą. Kiekvieną 4 savaičių ciklą reikia vartoti Imnovid vieną kartą per parą 3 savaites, po to padaryti savaitės pertrauką. Tai reiškia:

- 1–21 diena: vartokite 4 mg Imnovid vieną kartą per parą.
- 22–28 diena: nevartokite Imnovid.

#### **Deksametazonas**

Įprasta pradinė deksametazono dozė yra 40 mg per parą. Kiekvieną 4 savaičių ciklą reikia vartoti deksametazoną tik pirmąją kiekvienos savaitės dieną. Tai reiškia:

- 1, 8, 15 ir 22 kiekvieno ciklo diena: vartokite deksametazono dozę.
- 2-7, 9-14, 16-21 ir 23-28 diena: nevartokite deksametazono.

#### Senyviems

Vyresniems nei 75 metų pacientams įprasta pradinė deksametazono dozė sumažinama iki 20 mg per parą.

Užbaigę kiekvieną ciklą, pradėkite naują.

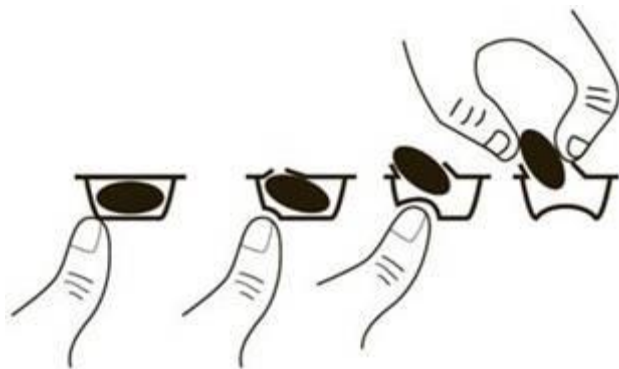
Remiantis Jūsų kraujo tyrimų rezultatais, bendra Jūsų būkle, kokius kitus vaistus galbūt vartojate (pvz., ciprofloksaciną, enoksaciną ir fluvoksaminą) ir pasireiškus šalutiniam gydymo poveikiui (ypač bėrimui ar tinimui), gydytojui gali reikėti sumažinti Imnovid ar deksametazono dozę arba nutraukti

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

### **Kaip ir kada vartoti Imnovid**

- Kapsulių negalima laužyti, atidaryti ar kramtyti. Jei perlaužtos Imnovid kapsulės miltelių pateko ant odos, nedelsdami gerai nuplaukite odą vandeniu su muilu.
- 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, kuris gali pasireikšti 1 iš 10 žmonių**

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

- Karščiavimas, gerklės uždegimas, kosulys ar bet kokie kiti infekcijos požymiai (dėl sumažėjusio 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).
- 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 sunkios alerginės reakcijos, vadinamos angioneurozine edema).

#### **Kitas mažiau dažnas sunkus šalutinis poveikis**

- 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.
- 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 kokius odos pokyčius, kiek galima greičiau apie tai pasakykite gydytojui.

#### **Kitas šalutinis poveikis**

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

- Plaučių infekcijos.
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius, dėl ko gali pasireikšti anemija, sukelianti nuovargį ir silpnumą.
- Apetito praradimas.
- Dusulys (dispnėja).
- Vidurių užkietėjimas, viduriavimas ar pykinimas.
- Raumenų spazmai, kaulų skausmas.
- Kūno tinimas, įskaitant rankų ar kojų tinimą.

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

- Kraujavimas kaukolės viduje.
- Nosies, sinusų (ančių) ir gerklės infekcija.
- Greitas ir nereguliarus širdies plakimas (prieširdžių virpėjimas).
- Širdies smūgis (krūtinės skausmas, plintantis į rankas, kaklą, žandikaulį, prakaitavimas ir dusulys, pykinimas ar vėmimas).
- Dilgėlinė (urtikarija).
- Raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių bei trombocitų skaičiaus sumažėjimas tuo pačiu metu (pancitopenija). Turėsite didesnę polinkį į kraujavimą ir kraujosruvas. Galite jausti nuovargį, silpnumą ir dusulį. Taip pat Jums yra didesnė užsikrėtimo infekcija tikimybė.
- Bakterijų sukeliama kraujo infekcija.
- 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.
- Sumišimas.
- Sąmonės praradimas.
- Nutirpimas, dilgsėjimas ar deginimo pojūtis odoje, skausmas rankose ir pėdose, svaigulys, drebėjimas.
- Galvos svaigimas, dėl kurio sunku atsistoti ir normaliai judėti.
- Vėmimas.
- Bėrimas.
- Niežtinti oda.
- Inkstų nepakankamumas.
- Negebėjimas šlapintis.
- Dubens skausmas.
- Nenormalūs kepenų tyrimų rezultatai.
- Juostinė pūslelinė.

**Nedažni** (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.

**Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)**

- Išplitęs išbėrimas, aukšta kūno temperatūra, padidėję limfmazgiai ir poveikis kitiems susijusiems kūno organams (vaisto reakcija su eozinofilija ir sisteminiais sindromais, dar vadinamas 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.

**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 gražintas vaistininkui. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**Imnovid sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra pomalidomidas.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421), pregelifikuotas krakmolas 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 21 kapsulė.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Jungtinė Karalystė

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

### **Kiti informacijos šaltiniai**

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.