

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imnovid 1 mg cietās kapsulas
Imnovid 2 mg cietās kapsulas
Imnovid 3 mg cietās kapsulas
Imnovid 4 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Imnovid 1 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 1 mg pomalidomīda (*Pomalidomidum*).

Imnovid 2 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 2 mg pomalidomīda (*Pomalidomidum*).

Imnovid 3 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 3 mg pomalidomīda (*Pomalidomidum*).

Imnovid 4 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 4 mg pomalidomīda (*Pomalidomidum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Imnovid 1 mg cietā kapsula

Tumši zils necaurspīdīgs vāciņš un dzeltens necaurspīdīgs korpuss ar baltas tintes uzrakstu “POML” un melnas tintes uzrakstu “1 mg”, 3. izmēra želatīna cietā kapsula.

Imnovid 2 mg cietā kapsula

Tumši zils necaurspīdīgs vāciņš un oranžs necaurspīdīgs korpuss ar baltas tintes uzrakstu “POML 2 mg”, 1. izmēra želatīna cietā kapsula.

Imnovid 3 mg cietā kapsula

Tumši zils necaurspīdīgs vāciņš un zaļš necaurspīdīgs korpuss ar baltas tintes uzrakstu “POML 3 mg”, 1. izmēra želatīna cietā kapsula.

Imnovid 4 mg cietā kapsula

Tumši zils necaurspīdīgs vāciņš un zils necaurspīdīgs korpuss ar baltas tintes uzrakstu “POML 4 mg”, 1. izmēra želatīna cietā kapsula.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Imnovid kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu ir paredzēts pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir multiplā mieloma un kuri iepriekš saņēmuši vismaz vienu ārstēšanas shēmu, ieskaitot lenalidomīdu.

Imnovid kombinācijā ar deksametazonu ir paredzēts pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir recidivējoša un refraktāra multiplā mieloma un kuri iepriekš saņēmuši vismaz divas ārstēšanas shēmas, tajā skaitā ar lenalidomīdu un bortezomību, un kuriem pēdējās terapijas laikā slimība progresējusi.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jākontrolē ārstiem ar pieredzi multiplās mielomas ārstēšanā.

Devas turpina lietot vai maina, pamatojoties uz klīniskajām un laboratoriskajām atradēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

- *Pomalidomīds kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu*

Imnovid ieteicamā sākuma deva ir 4 mg vienu reizi dienā iekšķīgi no 1. līdz 14. dienai atkārtotos 21 dienas ciklos.

Pomalidomīdu lieto kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu, kā norādīts 1. tabulā. Bortezomība ieteicamā sākuma deva ir 1,3 mg/m² intravenozi vai subkutāni vienu reizi dienā 1. tabulā norādītajās dienās. Deksametazona ieteicamā deva ir 20 mg vienu reizi dienā iekšķīgi 1. tabulā norādītajās dienās.

Ārstēšana ar pomalidomīdu kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu jālieto līdz slimības progresēšanai vai līdz brīdim, kad toksicitāte kļūst nepieņemama.

1. tabula. Ieteicamā Imnovid devu shēma kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu

1. kuni 8. ravitsūkkel	Diena (21 dienas ciklā)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomīds (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomibs (1,3 mg/m ²)	•			•				•			•										
Deksametazons (20 mg)*	•	•		•	•			•	•		•	•									

No 9. cikla	Diena (21 dienas ciklā)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomīds (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomibs (1,3 mg/m ²)	•							•													
Deksametazons (20 mg)*	•	•						•	•												

* Informāciju par > 75 gadus veciem pacientiem skatīt sadaļā “Īpašas pacientu grupas”.

Pomalidomīda devas mainīšana vai lietošanas pārtraukšana

Lai sāktu jaunu pomalidomīda ciklu, neitrofilo leikocītu skaitam jābūt $\geq 1 \times 10^9/l$ un trombocītu skaitam jābūt $\geq 50 \times 10^9/l$.

Norādījumi par pomalidomīda lietošanas pārtraukšanu vai devas samazināšanu saistībā ar nevēlamām blakusparādībām sniegti 2. tabulā, bet devu līmeņi norādīti zemāk 3. tabulā.

2. tabula. Norādījumi par pomalidomīda devas mainīšanu^o

Toksicitāte	Devas mainīšana
Neitropēnija* ANS** $< 0,5 \times 10^9/l$ vai febrilā neitropēnija (drudzis $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ un ANS $< 1 \times 10^9/l$)	Cikla atlikušo laiku pārtrauciet ārstēšanu ar pomalidomīdu. Katru nedēļu nosakiet pilnu asinsainu.
ANS atgriežas $\geq 1 \times 10^9/l$ līmenī	Atsāciet ārstēšanu ar pomalidomīdu, lietojot par vienu devas līmeni mazāku devu nekā iepriekš.
Katra nākamā samazināšanās $< 0,5 \times 10^9/l$	Pārtrauciet ārstēšanu ar pomalidomīdu.
ANS atgriežas $\geq 1 \times 10^9/l$ līmenī	Atsāciet ārstēšanu ar pomalidomīdu, lietojot par vienu devas līmeni mazāku devu nekā iepriekš.
Trombocitopēnija Trombocītu skaits $< 25 \times 10^9/l$	Cikla atlikušo laiku pārtrauciet ārstēšanu ar pomalidomīdu. Katru nedēļu nosakiet pilnu asinsainu.
Trombocītu skaits atgriežas $\geq 50 \times 10^9/l$ līmenī	Atsāciet ārstēšanu ar pomalidomīdu, lietojot par vienu devas līmeni mazāku devu nekā iepriekš.
Katra nākamā samazināšanās $< 25 \times 10^9/l$	Pārtrauciet ārstēšanu ar pomalidomīdu.
Trombocītu skaits atgriežas $\geq 50 \times 10^9/l$ līmenī	Atsāciet ārstēšanu ar pomalidomīdu, lietojot par vienu devas līmeni mazāku devu nekā iepriekš.
Izsitumi Izsitumi = 2.-3. pakāpe	Apsveriet pomalidomīda lietošanas pārtraukšanu uz laiku vai pavisam.
Izsitumi = 4. pakāpe vai čūlošanās (ieskaitot angioedēmu, anafilaktisku reakciju, ekxfoliatīvus vai bullozus izsitumus vai ja ir aizdomas par Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN) vai zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS))	Pavisam pārtrauciet ārstēšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Cits Citas ≥ 3 . pakāpes ar pomalidomīdu saistīti nevēlami notikumi	Cikla atlikušo laiku pārtrauciet ārstēšanu ar pomalidomīdu. Nākamajā ciklā atsāciet ārstēšanu, lietojot par vienu devas līmeni mazāku devu nekā iepriekš (devu lietošanu drīkst atsākt tikai pēc tam, kad nevēlamais notikums izzudis vai mazinājies līdz ≤ 2 . pakāpei).

[∞] Šajā tabulā norādījumi par devas mainīšanu attiecas uz pomalidomīdu kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu un uz pomalidomīdu kombinācijā ar deksametazonu.

* Neitropēnijas gadījumā ārstam jāapsver augšanas faktoru lietošana. **ANS – absolūtais neitrofilo leikocītu skaits.

3. tabula. Pomalidomīda devas samazināšana[∞]

Devas līmenis	Iekšķīgi lietojama pomalidomīda deva
Sākuma deva	4 mg
-1. devas līmenis	3 mg
-2. devas līmenis	2 mg
-3. devas līmenis	1 mg

[∞] Šajā tabulā norādītā devas samazināšana attiecas uz pomalidomīdu kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu un uz pomalidomīdu kombinācijā ar deksametazonu.

Ja pēc devas samazināšanas līdz 1 mg rodas nevēlamās blakusparādības, zāļu lietošana jāpārtrauc.

Spēcīgi CYP1A2 inhibitori

Ja spēcīgus CYP1A2 inhibitorus (piemēram, ciprofloksacīnu, enoksacīnu un fluvoksamīnu) lieto vienlaicīgi ar pomalidomīdu, pomalidomīda deva jāsamazina par 50% (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Bortezomība devas mainīšana vai lietošanas pārtraukšana

Norādījumi par bortezomība lietošanas pārtraukšanu vai devas samazināšanu saistībā ar nevēlamajām blakusparādībām ārstiem jāskata bortezomība zāļu aprakstā (ZA).

Deksametazona devas mainīšana vai lietošanas pārtraukšana

Norādījumi par mazas devas deksametazona lietošanas pārtraukšanu vai devas samazināšanu saistībā ar nevēlamajām blakusparādībām sniegti zemāk 4. un 5. tabulā. Taču par lietošanas pārtraukšanu vai atsākšanu lemj ārsts, ņemot vērā informāciju zāļu aprakstā (ZA).

4. tabula. Norādījumi par deksametazona devas mainīšanu

Toksicitāte	Devas mainīšana
Dispepsija = 1.-2. pakāpe	Saglabājiet devu un ārstējiet ar histamīna (H ₂) blokatoriem vai līdzvērtīgiem līdzekļiem. Ja simptomi saglabājas, samaziniet devu par vienu devas līmeni.
Dispepsija ≥ 3. pakāpe	Devas lietošanu pārtrauciet, līdz simptomi tiek kontrolēti. Pievienojiet H ₂ blokatoru vai līdzvērtīgu līdzekli un atsāciet ārstēšanu, lietojot par vienu devas līmeni mazāku devu nekā iepriekš.
Tūska ≥ 3. pakāpe	Ja nepieciešams, lietojiet diurētiskus līdzekļus un samaziniet devu par vienu devas līmeni.
Apjukums vai garastāvokļa izmaiņas ≥ 2. pakāpe	Pārtrauciet devas lietošanu, līdz simptomi izzūd. Atsāciet ārstēšanu, lietojot par vienu devas līmeni mazāku devu nekā iepriekš.
Muskuļu vājums ≥ 2. pakāpe	Pārtrauciet devas lietošanu, līdz muskuļu vājuma pakāpe ir ≤ 1. Atsāciet ārstēšanu, lietojot par vienu devas līmeni mazāku devu nekā iepriekš.
Hiperglikēmija ≥ 3. pakāpe	Devu samaziniet par vienu devas līmeni. Ja nepieciešams, ārstējiet ar insulīnu vai perorāliem hipoglikēmiskajiem līdzekļiem.

Akūts pankreatīts	Pārtrauciet deksametazona lietošanu ārstēšanas shēmā.
Citi ≥ 3 . pakāpes ar deksametazonu saistīti nevēlami notikumi	Pārtrauciet deksametazona lietošanu, līdz blakusparādība samazinās līdz ≤ 2 . pakāpei. Atsāciet ārstēšanu, lietojot par vienu devas līmeni mazāku devu nekā iepriekš.

Ja atveseļošanās no toksicitātes ir ilgāka par 14 dienām, tad deksametazonu atsāk lietot par vienu devas līmeni mazākā devā nekā iepriekšējā deva.

5. tabula. Deksametazona devas samazināšana

Devas līmenis	Vecums ≤ 75 gadi	Vecums > 75 gadi
	Deva (1.–8. cikls: 21 dienas cikla 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. diena ≥ 9 . cikls: 21 dienas cikla 1., 2., 8., 9. diena)	Deva (1.–8. cikls: 21 dienas cikla 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. diena ≥ 9 . cikls: 21 dienas cikla 1., 2., 8., 9. diena)
Sākuma deva	20 mg	10 mg
-1. devas līmenis	12 mg	6 mg
-2. devas līmenis	8 mg	4 mg

Deksametazona lietošana jāpārtrauc, ja ≤ 75 gadus vecs pacients nepanes 8 mg devu vai > 75 gadus vecs pacients nepanes 4 mg devu.

Ja pavisam pārtrauc kādas ārstēšanas shēmas sastāvdaļas lietošanu, par pārējo zāļu lietošanas turpināšanu lemj ārsts.

- *Pomalidomīds kombinācijā ar deksametazonu*

Imnovid ieteicamā sākuma deva ir 4 mg iekšķīgi vienu reizi dienā no 1. līdz 21. dienai katrā 28 dienu ciklā.

Deksametazona ieteicamā deva ir 40 mg iekšķīgi vienu reizi dienā katra 28 dienu cikla 1., 8., 15. un 22. dienā.

Ārstēšana ar pomalidomīdu kombinācijā ar deksametazonu jālieto līdz slimības progresēšanai vai brīdim, kad toksicitāte kļūst nepieņemama.

Pomalidomīda devas mainīšana vai lietošanas pārtraukšana

Norādījumi par pomalidomīda lietošanas pārtraukšanu vai devas samazināšanu saistībā ar nevēlamajām blakusparādībām sniegti 2. un 3. tabulā.

Deksametazona devas mainīšana vai lietošanas pārtraukšana

Norādījumi par deksametazona devas mainīšanu saistībā ar nevēlamajām blakusparādībām sniegti 4. tabulā. Norādījumi par deksametazona devas samazināšanu saistībā ar nevēlamajām blakusparādībām sniegti zemāk 6. tabulā. Taču par lietošanas pārtraukšanu/atsākšanu lemj ārsts, ņemot vērā informāciju spēkā esošajā zāļu aprakstā (ZA).

6. tabula. Deksametazona devas samazināšana

Devas līmenis	Vecums ≤ 75 gadi Katra 28 dienu cikla 1., 8., 15. un 22. diena	Vecums > 75 gadi Katra 28 dienu cikla 1., 8., 15. un 22. diena
Sākuma deva	40 mg	20 mg
-1. devas līmenis	20 mg	12 mg
-2. devas līmenis	10 mg	8 mg

Deksametazona lietošana jāpārtrauc, ja ≤ 75 gadus vecs pacients nepanes 10 mg devu vai > 75 gadus vecs pacients nepanes 8 mg devu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

- *Pomalidomīds kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu*

Pomalidomīda devas pielāgošana nav nepieciešama.

Informāciju par bortezomibu, ko lieto kombinācijā ar Imnovid, skatīt attiecīgajā spēkā esošajā ZA.

Pacientiem vecumā > 75 gadiem deksametazona sākuma deva ir:

- no 1. līdz 8. ciklam: 10 mg vienu reizi dienā katrā 21 dienas cikla 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. un 12. dienā;
- sākot no 9. cikla: 10 mg vienu reizi dienā katrā 21 dienas cikla 1., 2., 8. un 9. dienā.

- *Pomalidomīds kombinācijā ar deksametazonu*

Pomalidomīda devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacientiem vecumā > 75 gadiem deksametazona sākuma deva ir:

- 20 mg vienu reizi dienā katrā 28 dienu cikla 1., 8., 15. un 22. dienā.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar kopējo bilirubīnu serumā > 1,5 x ANR (augšējā normas robeža) tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Aknu darbības traucējumiem ir neliela ietekme uz pomalidomīda farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, kas noteikti pēc *Child-Pugh* kritērijiem, pomalidomīda sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama. Tomēr pacienti ar aknu darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro, vai nerodas nevēlamas blakusparādības, un, ja nepieciešams, jāsamazina pomalidomīda deva vai jāpārtrauc tā lietošana.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem pomalidomīda devas pielāgošana nav nepieciešama. Hemodialīzes dienās pacientiem pomalidomīda deva jālieto pēc hemodialīzes.

Pediātriskā populācija

Ārpus apstiprinātajām indikācijām pomalidomīds tika pētīts bērniem vecumā no 4 līdz 18 gadiem ar atkārtotu vai progresējošu smadzeņu audzēju, tomēr pētījumu rezultāti neļāva secināt, ka šādas lietošanas ieguvumi atsver riskus. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā. Pomalidomīds nav piemērots lietošanai bērniem vecumā no 0 līdz 17 gadiem multiplās mielomas indikācijas gadījumā.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Imnovid cietās kapsulas jālieto iekšķīgi katru dienu vienā un tajā pašā laikā. Kapsulas nedrīkst atvērt, salauzt vai sakošļāt (skatīt 6.6. apakšpunktu). Kapsulas jānorij veselas, ieteicams ar ūdeni, kopā ar

uzturu vai bez tā. Ja pacients kādu dienu aizmirsis lietot pomalidomīda devu, viņam jālieto parastā parakstītā deva paredzētā laikā nākamajā dienā. Pacienti nedrīkst pielāgot devu, lai aizvietotu iepriekšējās dienās izlaistu devu.

Ieteicams uzspiest tikai uz kapsulas viena gala, lai to izņemtu no blistera, tādējādi samazinot kapsulas deformēšanas vai salaušanas risku.

Informāciju par citām zālēm, ko lieto kombinācijā ar Imnovid, skatīt attiecīgajā spēkā esošajā ZA.

4.3. Kontrindikācijas

- Grūtniecība.
- Sievietes ar reproduktīvo potenciālu, ja vien nav izpildīti visi grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Vīriešu dzimuma pacienti, kuri nespēj izpildīt vai ievērot nepieciešamos kontracepcijas pasākumus (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Informāciju par citām zālēm, ko lieto kombinācijā ar Imnovid, skatīt attiecīgajā spēkā esošajā ZA.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Teratogenitāte

Tā kā paredzama teratogēna iedarbība, pomalidomīdu grūtniecības laikā nedrīkst lietot. Pomalidomīds ir strukturāli līdzīgs talidomīdam. Talidomīds ir zināma cilvēkam teratogēna viela, kas izraisa smagus dzīvībai bīstamus iedzimtus defektus. Konstatēts, ka pomalidomīds ir teratogēns gan žurkām, gan trušiem, ja to lieto organoģenēzes laikā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Visiem pacientiem ir jāievēro grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi, ja vien nav pārliecinošu pierādījumu par to, ka pacientei nav reproduktīvā potenciāla.

Kritēriji, kas norāda uz reproduktīvā potenciāla trūkumu sievietēm

Uzskata, kas sievietes dzimuma pacientei vai vīriešu dzimuma pacienta partnerei nav reproduktīvā potenciāla, ja viņa atbilst vismaz vienam no šādiem kritērijiem:

- vecums ≥ 50 gadi un dabīga amenoreja ≥ 1 gadu (amenoreja, kas radusies vēža ārstēšanas rezultātā vai bērna barošanas ar krūti periodā, neizslēdz reproduktīvo potenciālu);
- ginekologa apstiprināta priekšlaicīga olnīcu mazspēja;
- anamnēzē bilaterāla salpingoovarektomija vai histerektomija;
- XY genotips, Tērnera sindroms, dzemdes aģenēze.

Norādījumi

Sievietei ar reproduktīvo potenciālu pomalidomīds ir kontrindicēts, ja vien viņa neatbilst visiem šādiem kritērijiem:

- viņa izprot paredzamo teratogēno risku vēl nedzimušajam bērnam;
- viņa izprot efektīvas kontracepcijas nepieciešamību, lietojot to bez pārtraukuma vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas, visu ārstēšanās laiku un vismaz 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām;
- pat tad, ja sievietei ar reproduktīvo potenciālu ir amenoreja, viņai jāievēro visi ieteikumi par efektīvu kontracepciju;
- viņai jābūt spējīgai ievērot efektīvas kontracepcijas pasākumus;
- viņa ir informēta un izprot grūtniecības iespējamās sekas un nepieciešamību nekavējoties konsultēties ar ārstu grūtniecības iestāšanās riska gadījumā;

- viņa izprot nepieciešamību uzsākt ārstēšanos ar pomalidomīdu, tiklīdz saņem negatīvu grūtniecības testa rezultātu;
- viņa izprot nepieciešamību un piekrīt veikt grūtniecības noteikšanas testus vismaz ik pēc 4 nedēļām, izņemot gadījumus, kad ir apstiprināta olvadu sterilizācija;
- viņa apliecina, ka izprot ar pomalidomīda lietošanu saistīto bīstamību un nepieciešamo piesardzību.

Ārstam, kas paraksta šīs zāles sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, ir jānodrošina, ka:

- paciente ievēro grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumus, tajā skaitā jāapstiprina, ka pacientei ir atbilstošs izpratnes līmenis;
- paciente piekrīt iepriekš minētajiem nosacījumiem.

Farmakokinētiskie dati par vīriešu dzimuma pacientiem, kas lieto pomalidomīdu, liecina, ka ārstēšanas laikā cilvēka spermā ir pomalidomīds. Piesardzības nolūkā un, ņemot vērā tādas īpašas pacientu grupas ar iespējami pagarinātu eliminācijas laiku kā pacienti ar aknu darbības traucējumiem, visiem vīriešu dzimuma pacientiem, kas lieto pomalidomīdu, jāatbilst šādiem nosacījumiem:

- viņš izprot paredzamo teratogēno risku, stājoties seksuālās attiecībās ar grūtnieci vai sievieti ar reproduktīvo potenciālu;
- viņš izprot prezervatīvu izmantošanas nepieciešamību, stājoties seksuālās attiecībās ar grūtnieci vai sievieti ar reproduktīvo potenciālu, kurai ir reproduktīvais potenciāls un kura nelieto efektīvu kontracepciju, visā ārstēšanās laikā, uz laiku pārtraucot lietot pomalidomīdu un 7 dienas pēc devas lietošanas pārtraukšanas un/vai ārstēšanās pārtraukšanas. Tas ietver vīriešus, kam veikta vazektomija, kuriem, stājoties seksuālās attiecībās ar grūtnieci vai sievieti ar reproduktīvo potenciālu, jālieto prezervatīvs, jo, pat ja nav spermatozoīdu, sēklas šķidrums joprojām var saturēt pomalidomīdu;
- viņš izprot, ka viņam nekavējoties jāinformē ārstējošais ārsts, ja viņa partnerei iestājas grūtniecība, kamēr viņš lieto pomalidomīdu vai 7 dienas pēc tam, kad viņš pārtraucis lietot pomalidomīdu, kā arī to, ka sievieti ir ieteicams nosūtīt pārbaudei un konsultācijai pie ārsta, kas ir specializējies vai pieredzējis teratoloģijā.

Kontracepcija

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ir jālieto vismaz viena efektīva kontracepcijas metode vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas, ārstēšanas laikā un vismaz 4 nedēļas pēc pomalidomīda terapijas, un pat devas lietošanas pārtraukšanas gadījumā, ja vien paciente neievēro absolūtu un ilgstošu atturēšanos no dzimumattiecībām, kas tiek apstiprināta katru mēnesi. Ja nav noteikta efektīva kontracepcija, paciente jānosūta pie attiecīgi apmācīta veselības aprūpes speciālista konsultācijai par kontracepcijas līdzekļiem, lai uzsāktu kontracepcijas līdzekļa lietošanu.

Turpmāk minētos var uzskatīt kā paraugus piemērotām kontracepcijas metodēm:

- implants;
- levonorgestrelu izdaloša intrauterīna sistēma;
- medroksiprogesterona acetāta depo injekcijas;
- olvada sterilizācija;
- dzimumattiecības tikai ar partneri, kam veikta vazektomija; vazektomijai jābūt apstiprinātai ar divām negatīvām spermas analīzēm;
- ovulāciju inhibējošas tabletes, kas satur tikai progesteronu (piem., dezogestrels).

Paaugstinātā venozās trombembolijas riska dēļ pacientiem ar multiplo mielomu, kas lieto pomalidomīdu un deksametazonu, kombinētie perorālie kontracepcijas līdzekļi nav ieteicami (skatīt arī 4.5. apakšpunktu). Ja paciente pašlaik lieto kombinētus perorālos kontracepcijas līdzekļus, viņai ir jāizvēlas tikai viena efektīva kontracepcijas metode no augstāk minētajām. Venozās trombembolijas risks saglabājas 4–6 nedēļas pēc kombinētas perorālās kontracepcijas lietošanas pārtraukšanas. Vienlaicīgas ārstēšanas ar deksametazonu laikā steroīdo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte var būt samazināta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Implanti un levonorgestrelu izdalošas intrauterīnas sistēmas ir saistītas ar paaugstinātu infekcijas risku to ievadīšanas laikā un neregulāru asiņošanu no maksts. Jāapsver profilaktiska antibiotiku lietošana, īpaši pacientēm ar neitropēniju.

Varu izdalošas intrauterīnas sistēmas nav ieteicams ievietot sakarā ar potenciālu infekcijas risku to ievadīšanas laikā un asiņu zudumu menstruāciju laikā, kas var apdraudēt pacientes ar smagu neitropēniju vai smagu trombocitopēniju.

Grūtniecības tests

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu saskaņā ar vietējo praksi jāveic medicīniski kontrolēti grūtniecības testi ar minimālo jutību 25 mSV/ml, kā norādīts zemāk. Šī prasība attiecas uz visām sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras ievēro absolūtu un ilgstošu atturēšanos no dzimumattiecībām. Ideālā gadījumā grūtniecības testam, receptes un zāļu izsniegšanai jānotiek vienā un tajā pašā dienā. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pomalidomīds jāizsniedz 7 dienu laikā pēc tā parakstīšanas.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas

Konsultācijas laikā, kad tiek parakstīts pomalidomīds vai 3 dienas pirms tās, ja paciente pēdējās 4 nedēļas ir lietojusi efektīvus kontracepcijas līdzekļus, ir jāveic medicīniski kontrolēts grūtniecības tests. Testam jāaplūcina, ka, uzsākot ārstēšanu ar pomalidomīdu, pacientei nav iestājusies grūtniecība.

Pārbaudes ārstēšanas laikā un ārstēšanas beigās

Medicīniski kontrolēts grūtniecības tests jāveic vismaz ik pēc 4 nedēļām, ieskaitot vismaz 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām, izņemot gadījumus, kad ir apstiprināta olvadu sterilizācija. Šis grūtniecības tests jāveic ārsta apmeklējuma dienā, kad tiek parakstītas zāles, vai 3 dienas pirms tās.

Papildu piesardzības pasākumi

Pacienti jāinformē, ka nekādā gadījumā nedrīkst šīs zāles nodot citai personai un ka visas neizlietas kapsulas pēc ārstēšanas beigām jāatdod atpakaļ farmaceitam.

Pacienti nedrīkst būt asins, sēklas un spermas donori ārstēšanas laikā (tajā skaitā devas lietošanas pārtraukumos) un 7 dienas pēc pomalidomīda lietošanas pārtraukšanas.

Rīkojoties ar blisteri vai kapsulu, veselības aprūpes speciālistiem un aprūpētājiem jāvalkā vienreizlietojami cimdi. Grūtnieces vai sievietes, kurām ir aizdomas, ka viņām varētu būt grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar blisteri vai kapsulu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Izglītojošie materiāli, parakstīšanas un izsniegšanas ierobežojumi

Lai palīdzētu pacientiem izvairīties no pomalidomīda iedarbības uz augli, reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošinās veselības aprūpes speciālistus ar izglītojošiem materiāliem, lai papildus brīdinātu par paredzamo pomalidomīda teratogenitāti, sniegtu ieteikumus par kontracepciju pirms ārstēšanas uzsākšanas un nodrošinātu izpratni par grūtniecības testu nepieciešamību. Ārstam, kas paraksta šīs zāles, jāsniedz pacientam informācija par paredzamo teratogēno risku un stingrajiem grūtniecības nepieļaušanas pasākumiem, kas aprakstīti grūtniecības nepieļaušanas programmā, un jāizsniedz pacientam atbilstoša izglītojoša brošūra, pacienta karte un/vai līdzvērtīgs līdzeklis atbilstoši valstī ieviestajai pacientu karšu sistēmai. Sadarbībā ar katras valsts kompetento iestādi ir ieviesta valsts kontrolēta izplatīšanas sistēma. Kontrolētajā izplatīšanas sistēmā ietilpst pacienta kartes un/vai līdzvērtīga līdzekļa izmantošana parakstīšanas un/vai izsniegšanas kontrolei, kā arī detalizētu datu apkopošana par indikāciju, lai valstī kontrolētu nereglamentētu lietošanu (*off-label use*). Ideālā gadījumā grūtniecības testam, receptes un zāļu izsniegšanai jānotiek vienā un tajā pašā dienā. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pomalidomīds jāizsniedz 7 dienu laikā pēc tā parakstīšanas, ja medicīniski kontrolēta grūtniecības testa rezultāts ir negatīvs. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu zāles drīkst parakstīt maksimālajam ārstēšanas ilgumam 4 nedēļas saskaņā ar apstiprināto indikāciju

devu režīmiem (skatīt 4.2. apakšpunktu), bet visiem pārējiem pacientiem – maksimālajam ārstēšanas ilgumam 12 nedēļas.

Hematoloģiski notikumi

Visbiežāk ziņotā 3. vai 4. pakāpes hematoloģiska blakusparādība pacientiem ar recidivējošu/grūti ārstējamu multiplo mielomu bija neitropēnija, tad anēmija un trombocitopēnija. Pacienti jānovēro, vai viņiem nerodas hematoloģiskas blakusparādības, īpaši neitropēnija. Pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par drudža epizodēm. Ārstiem jāvēro, vai pacientiem nerodas asiņošanas pazīmes, tajā skaitā deguna asiņošana, īpaši, vienlaicīgi lietojot citas zāles, par kurām zināms, ka tās paaugstina asiņošanas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu). Uzsākot ārstēšanu, pirmajās 8 nedēļās vienu reizi nedēļā un pēc tam vienu reizi mēnesī jākontrolē pilna asins aina. Iespējams, ka būs jāmaina deva (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem var būt nepieciešama asins preparātu un/vai augšanas faktoru lietošana.

Trombemboliski notikumi

Pacientiem, lietojot pomalidomīdu vai nu kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu, vai kombinācijā ar deksametazonu, attīstījās venozi trombemboliski notikumi (galvenokārt dziļo vēnu tromboze un plaušu embolija) un artēriju trombotiski notikumi (miokarda infarkts un cerebrovaskulārs notikums). Pacienti ar zināmiem trombembolijas riska faktoriem, tajā skaitā agrāk bijušu trombozi, rūpīgi jānovēro. Jāveic pasākumi, lai mēģinātu mazināt visus novēršamos riska faktorus (piemēram, smēķēšanu, hipertensiju un hiperlipidēmiju). Pacientiem un ārstiem ieteicams pievērst uzmanību trombembolijas simptomiem un pazīmēm. Pacientiem jāiesaka meklēt medicīnisko palīdzību, ja viņiem attīstās tādi simptomi kā elpas trūkums, sāpes krūtīs, rokas vai kājas pietūkums. Ieteicama antikoagulantu terapija (ja tas nav kontraindicēts) (piemēram, ar acetilsalicilskābi, varfarīnu, heparīnu vai klopidogrelu), īpaši pacientiem ar papildu trombozes riska faktoriem. Lēmums uzsākt profilaktisku līdzekļu lietošanu jāpieņem pēc rūpīgas katra pacienta riska pamatfaktoru izvērtēšanas. Klīniskajos pētījumos pacienti profilaktiski saņēma acetilsalicilskābi vai citu antitrombotisku terapiju. Eritropoētisko līdzekļu lietošana ir saistīta ar trombotisku notikumu, tajā skaitā trombembolijas, risku. Tāpēc eritropoētiski līdzekļi, kā arī citas zāles, kas var paaugstināt trombembolisku notikumu risku, jālieto piesardzīgi.

Vairogdziedzera darbības traucējumi

Ziņots par hipotireozes gadījumiem. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicama optimāla vairogdziedzera darbību ietekmējošu blakusslimību kontrole. Sākumā un pēc tam ieteicams pastāvīgi kontrolēt vairogdziedzera darbību.

Perifēriskā neiropātija

Pomalidomīda klīniskajos pētījumos neiekļāva pacientus ar esošu ≥ 2 . pakāpes perifērisku neiropātiju. Apsverot šādu pacientu ārstēšanu ar pomalidomīdu, jāievēro pienācīga piesardzība.

Nozīmīgi sirdsdarbības traucējumi

Pomalidomīda klīniskajos pētījumos neiekļāva pacientus ar nozīmīgiem sirdsdarbības traucējumiem (sastrēguma sirds mazspēja [atbilstoši Ņujorkas Sirds slimību asociācijas klasifikācijai – III vai IV klase]; miokarda infarkts 12 mēnešu laikā kopš pētījuma sākuma; nestabila vai vāji kontrolēta stenokardija). Ziņots par sirdsdarbības traucējumiem, ieskaitot sastrēguma sirds mazspēju, plaušu tūsku un priekškambaru mirdzēšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu), galvenokārt pacientiem ar iepriekš esošu sirds slimību vai sirds slimību riska faktoriem. Apsverot šādu pacientu ārstēšanu ar pomalidomīdu, jāievēro pienācīga piesardzība, ieskaitot sirdsdarbības notikumu pazīmju un simptomu regulāru kontroli.

Audzēja sabrukšanas sindroms

Pacienti ar visaugstāko audzēja slodzi pirms terapijas uzsākšanas ir pakļauti audzēja sabrukšanas sindroma riskam. Šie pacienti rūpīgi jānovēro un jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi.

Otrs primārs ļaundabīgs audzējs

Pacientiem, kas saņem pomalidomīdu, ziņots par otru primāru ļaundabīgu audzēju, piemēram, nemelanomas ādas vēzi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstiem pirms ārstēšanas un tās laikā rūpīgi jānovērtē pacienti, izmantojot vēža standarta skrīningu, lai noteiktu otra primārā ļaundabīgā audzēja parādīšanos, un uzsāktu atbilstošu ārstēšanu.

Alerģiskas reakcijas un smagas ādas reakcijas

Lietojot pomalidomīdu, ziņots par angioedēmu, anafilaktisku reakciju un smagām dermatoloģiskām reakcijām, ieskaitot *SJS*, *TEN* un *DRESS* (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstam, kas paraksta šīs zāles, pacienti jāinformē par šo reakciju pazīmēm un simptomiem un to, ka nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja attīstās šie simptomi. Pomalidomīda lietošana jāpārtrauc eksfoliatīvu vai bullozu izsitumu gadījumā vai ja ir aizdomas par *SJS*, *TEN* vai *DRESS*, un zāļu lietošanu nedrīkst atsākt pēc šo reakciju izzušanas. Pacientus, kuriem agrāk saistībā ar talidomīdu vai lenalidomīdu bijušas nopietnas alerģiskas reakcijas, klīniskajos pētījumos neiekļāva. Tādiem pacientiem var būt augstāks paaugstinātas jutības reakciju risks, tāpēc pomalidomīdu lietot nedrīkst. Pomalidomīda lietošanas pārtraukšana uz laiku vai pavisam jāapsver pacientiem ar 2.–3. pakāpes ādas izsitumiem. Angioedēmas un anafilaktiskas reakcijas gadījumā pomalidomīda lietošana jāpārtrauc pavisam.

Reibonis un apjukums

Lietojot pomalidomīdu, ziņots par reiboni un apjukuma stāvokli. Pacientiem jāizvairās no situācijām, kurās reibonis vai apjukums var radīt problēmas, un viņi nedrīkst lietot citas zāles, kas var izraisīt reiboni vai apjukumu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)

Pēc pomalidomīda lietošanas novēroti IPS un saistīti notikumi, ieskaitot pneimonīta gadījumus. Lai izslēgtu IPS, rūpīgi jāizvērtē pacienti, kuriem sākas akūti plaušu simptomi vai kuriem tie neizskaidrojami pasliktinās. Šo simptomu izmeklēšanas laikā pomalidomīda lietošana ir jāpārtrauc un, ja IPS apstiprinās, jāsāk piemērota terapija. Pomalidomīda lietošanu var atsākt tikai pēc rūpīgas ieguvumu un riska izvērtēšanas.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem, kurus ārstē ar pomalidomīdu, novērots izteikti paaugstināts alanīna aminotransferāzes un bilirubīna līmenis (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir bijuši arī hepatīta gadījumi, kuru dēļ bija jāpārtrauc pomalidomīda lietošana. Pirmajos 6 pomalidomīda lietošanas mēnešos un pēc tam atbilstoši klīniskajām indikācijām ieteicams regulāri kontrolēt aknu darbību.

Infekcijas

Pacientiem, kas iepriekš ir bijuši inficēti ar B hepatīta vīrusu (HBV) un pomalidomīdu lietoja kombinācijā ar deksametazonu, reti ziņots par B hepatīta reaktivāciju. Daži no šiem gadījumiem ir progresējuši līdz akūtai aknu mazspējai, kādēļ pomalidomīda lietošana ir pārtraukta. Pirms uzsākt ārstēšanu ar pomalidomīdu, jānosaka B hepatīta vīrusa statuss. Pacientiem, kuriem HBV infekcijas tests ir pozitīvs, ir ieteicama konsultācija ar ārstu, kuram ir pieredze B hepatīta ārstēšanā. Pacientiem, kas iepriekš ir bijuši inficēti ar HBV, ieskaitot pacientus, kas ir anti-HBc pozitīvi, bet HbsAg negatīvi, pomalidomīds kombinācijā ar deksametazonu jālieto piesardzīgi. Šiem pacientiem visas terapijas laikā rūpīgi jākontrolē aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Lietojot pomalidomīdu, ir ziņots par progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas gadījumiem, tostarp letāliem. Par PML tika ziņots no vairākiem mēnešiem līdz vairākiem gadiem pēc pomalidomīda terapijas uzsākšanas. Par šādiem gadījumiem galvenokārt ziņots pacientiem, kas vienlaicīgi lietoja deksametazonu vai iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu ar citu imūnsupresīvu ķīmijterapiju. Ārstiem ar noteiktu regulāritāti jāuzrauga pacienti un jāapsver PML diferenciāldiagnostikā, ja pacientam ir jaunas vai kļūst smagākas neiroloģiskās, kognitīvās vai uzvedības pazīmes vai simptomi. Pacienti arī jāiesaka informēt savu partneri vai aprūpētāju par saņemto ārstēšanu, jo viņi var pamanīt simptomus, ko pacients neapzinās.

PML novērtējums jābalsta uz neiroloģisku izmeklēšanu, galvas smadzeņu magnētiskās rezonanses attēldiagnostiku un cerebrospīnālā šķidruma analīzi, lai noteiktu Džona Kaningema vīrusa (*John-Cunningham virus, JCV*) DNS, izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR) vai veicot galvas smadzeņu biopsiju, lai testētu *JCV*. Negatīvs *JCV* PĶR rezultāts neizslēdz PML iespēju. Var būt nepieciešams veikt papildu novērošanu un novērtēšanu, ja nevar noteikt alternatīvu diagnozi.

Ja ir aizdomas par PML, turpmāka šo zāļu lietošana ir jāaptur, līdz ir izslēgta PML. Ja PML ir apstiprināta, pomalidomīda lietošana ir pilnībā jāpārtrauc.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Informāciju par citām zālēm, ko lieto kombinācijā ar Imnovid, skatīt attiecīgajā spēkā esošajā ZA.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pomalidomīda ietekme uz citām zālēm

Pomalidomīdam nav paredzama klīniski nozīmīga farmakokinētiska zāļu mijiedarbība P450 izoenzīmu inhibīcijas vai indukcijas, vai transportētāju inhibīcijas dēļ, lietojot vienlaicīgi ar šo enzīmu vai transportētāju substrātiem. Šādas zāļu mijiedarbības iespējamība, tajā skaitā iespējamā pomalidomīda ietekme uz kombinēto perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku, nav klīniski vērtēta (skatīt 4.4. apakšpunktā “Teratogenitāte”).

Citu zāļu ietekme uz pomalidomīdu

Pomalidomīdu daļēji metabolizē CYP1A2 un CYP3A4/5. Tas ir arī P-glikoproteīna substrāts. Pomalidomīda vienlaicīga lietošana ar spēcīgo CYP3A4/5 un P-gp inhibitoru ketokonazolu vai spēcīgo CYP3A4/5 induktoru karbamazepīnu klīniski nozīmīgi neietekmēja pomalidomīda iedarbību. Spēcīgā CYP1A2 inhibitora fluvoksamīna vienlaicīga lietošana ar pomalidomīdu ketokonazola klātbūtnē pastiprināja pomalidomīda vidējo iedarbību par 107% ar 90% ticamības intervālu [91-124%], salīdzinot ar pomalidomīdu kopā ar ketokonazolu. Otrā pētījumā, lai izvērtētu atsevišķi lietota CYP1A2 inhibitora ietekmi uz metabolisma izmaiņām, fluvoksamīna viena paša lietošana kopā ar pomalidomīdu pastiprināja pomalidomīda vidējo iedarbību par 125% ar 90% ticamības intervālu [98%-157%], salīdzinot ar pomalidomīdu, lietotu vienu pašu. Ja spēcīgus CYP1A2 inhibitorus (piemēram, ciprofloksacīnu, enoksacīnu un fluvoksamīnu) lieto vienlaicīgi ar pomalidomīdu, pomalidomīda deva jāsamazina par 50%.

Deksametazons

Vairāku līdz 4 mg pomalidomīda devu un 20–40 mg deksametazona (vājš līdz vidēji stiprs vairāku CYP enzīmu, arī CYP3A induktors) vienlaicīga lietošana pacientiem ar multiplo mielomu neietekmēja pomalidomīda farmakokinētiku, salīdzinot ar viena paša pomalidomīda lietošanu.

Deksametazona ietekme uz varfarīnu nav zināma. Ārstēšanas laikā ieteicama rūpīga varfarīna koncentrācijas kontrole.

Informāciju par citām zālēm, ko lieto kombinācijā ar Imnovid, skatīt attiecīgajā spēkā esošajā ZA.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ja ārstēšanās laikā ar pomalidomīdu sievietei iestājas grūtniecība, ārstēšana jāpārtrauc un paciente jānosūta pārbaudei un konsultācijai pie ārsta, kas ir specializējies vai pieredzējis teratoloģijā. Ja ārstēšanas laikā ar pomalidomīdu vīriešu dzimuma pacienta partnerei iestājas grūtniecība, sievieti ieteicams nosūtīt pārbaudei un konsultācijai pie ārsta, kas ir specializējies vai pieredzējis teratoloģijā. Cilvēka spermā ir pomalidomīds. Piesardzības nolūkā visiem vīriešu dzimuma pacientiem, kas lieto pomalidomīdu, ārstēšanas laikā, uz laiku pārtraucot lietot pomalidomīdu un 7 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas, stājoties seksuālās attiecībās ar grūtnieci vai partneri, kurai ir reproduktīvais potenciāls un kura nelieto kontracepcijas līdzekļus, jāizmanto prezervatīvi (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Ir paredzama pomalidomīda teratogēna iedarbība cilvēkiem. Pomalidomīds ir kontrindicēts grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, izņemot gadījumus, kad ir izpildīti visi grūtniecības nepieļaušanas nosacījumi, skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pomalidomīds izdalās cilvēka pienā. Pēc ievadīšanas mātītei pomalidomīds konstatēts laktojošu žurku pienā. Tā kā zīdaiņiem, kurus baro ar krūti, iespējamas pomalidomīda izraisītas nevēlamās blakusparādības, lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt zāļu lietošanu jāpieņem, ņemot vērā bērna ieguvumu no barošanas ar krūti un sievietes ieguvumu no terapijas.

Fertilitāte

Dzīvniekiem pomalidomīds negatīvi ietekmēja fertilitāti un bija teratogēns. Pēc pomalidomīda ievadīšanas grūsnēm trušiem tas šķērsoja placentu un tika konstatēts augļa asinīs. Skatīt 5.3. apakšpunktu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pomalidomīds maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Lietojot pomalidomīdu, ziņots par nogurumu, nomāktu apziņu, apjukumu un reiboni. Ja ir šādas izpausmes, tad pacienti jāinformē, ka ārstēšanas laikā ar pomalidomīdu viņi nedrīkst vadīt transportlīdzekli, apkalpot mehānismus un veikt bīstamus uzdevumus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

- *Pomalidomīds kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu*

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi, par kuriem ziņots visbiežāk, bija neitropēnija (46,8%), trombocitopēnija (36,7%) un anēmija (28,4%). Nevēlamā blakusparādība, par kuru ziņots visbiežāk, bija perifēriska sensorā neiropātija (47,8%). 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots visbiežāk, bija asins un limfātiskās sistēmas traucējumi, ieskaitot neitropēniju (41,7%), trombocitopēniju (27,3%) un anēmiju (14,0%). Visbiežāk ziņotā nopietnā nevēlamā blakusparādība bija pneimonija (11,5%). Citas ziņotās nopietnās nevēlamās blakusparādības ietvēra pireksiju (4,0%),

apakšējo elpceļu infekciju (2,9%), plaušu emboliju (2,9%), gripu (2,9%) un akūtu nieru bojājumu (2,9%).

- *Pomalidomīds kombinācijā ar deksametazonu*

Blakusparādības, par kurām visbiežāk ziņots klīniskos pētījumos, bija asins un limfātiskās sistēmas traucējumi, tajā skaitā anēmija (45,7%), neitropēnija (45,3%) un trombocitopēnija (27%); vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā, tajā skaitā nogurums (28,3%), pireksija (21%) un perifēra tūska (13%); kā arī infekcijas un infestācijas, tajā skaitā pneimonija (10,7%). Par perifēriskās neiropatijas blakusparādībām ziņots 12,3% pacientu, un venozas embolijas vai trombotiskiem notikumiem (VTN) ziņots 3,3% pacientu. Visbiežāk ziņotās 3. vai 4. pakāpes blakusparādības bija asins un limfātiskās sistēmas traucējumi, tajā skaitā neitropēnija (41,7%), anēmija (27%) un trombocitopēnija (20,7%); infekcijas un infestācijas, tajā skaitā pneimonija (9%); un vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā, tajā skaitā nogurums (4,7%), pireksija (3%) un perifēra tūska (1,3%). Visbiežāk ziņotā nopietnā blakusparādība bija pneimonija (9,3%). Citas ziņotās nopietnās blakusparādības ietvēra febrilo neitropēniju (4,0%), neitropēniju (2,0%), trombocitopēniju (1,7%) un VTN blakusparādības (1,7%).

Nevēlamās blakusparādības biežāk radās pomalidomīda pirmo 2 terapijas ciklu laikā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

- *Pomalidomīds kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu*

Randomizētā CC-4047-MM-007 pētījumā 278 pacienti saņēma pomalidomīdu, bortezomibu un deksametazonu (Pom+Btz+Dex grupa). Informāciju par devām skatīt 4.2. apakšpunktā.

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas ar pomalidomīdu kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu ārstētiem pacientiem, norādītas 7. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK) un visu nevēlamo blakusparādību un 3. vai 4. pakāpes nevēlamo blakusparādību biežumam.

Lietojot Pom+Btz+Dex, blakusparādību(jebkuras pakāpes) biežums definēts atbilstoši pašreizējām vadlīnijām kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$).

7. tabula. Visas klīniskajā pētījumā MM-007 ziņotās nevēlamās blakusparādības (NBP) ar pomalidomīdu kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu ārstētiem pacientiem

Orgānu sistēmu klase/vēlamais termins	Visas nevēlamās blakusparādības/biežums	3.–4. pakāpes nevēlamās blakusparādības/biežums
Infekcijas un infestācijas	<p><u>Ļoti bieži</u> Pneimonija Bronhīts Augšējo elpceļu infekcija Augšējo elpceļu vīrusinfekcija</p> <p><u>Bieži</u> Sepsē Septiskais šoks <i>Clostridium difficile</i> ierosināts kolīts Elpceļu infekcija Apakšējo elpceļu infekcija Plaušu infekcija Gripa Bronhiolīts Urīnceļu infekcija</p>	<p><u>Ļoti bieži</u> Pneimonija</p> <p><u>Bieži</u> Sepsē Septiskais šoks <i>Clostridium difficile</i> ierosināts kolīts Bronhīts Augšējo elpceļu infekcija Elpceļu infekcija Apakšējo elpceļu infekcija Plaušu infekcija Gripa Bronhiolīts Urīnceļu infekcija</p>
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (iesk. cistas un polipus)	<p><u>Bieži</u> Bazālo šūnu vēzis</p>	

Orgānu sistēmu klase/vēlamais termins	Visas nevēlamās blakusparādības/biežums	3.–4. pakāpes nevēlamās blakusparādības/biežums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<u>Loti bieži</u> Neitropēnija Trombocitopēnija Leikopēnija Anēmija <u>Bieži</u> Febrilā neitropēnija Limfopēnija	<u>Loti bieži</u> Neitropēnija Trombocitopēnija Anēmija <u>Bieži</u> Febrilā neitropēnija Leikopēnija Limfopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<u>Loti bieži</u> Hipokaliēmija Hiperglikēmija <u>Bieži</u> Hipomagniemija Hipokalciēmija Hipofosfatēmija Hiperkaliēmija Hiperkalciēmija	<u>Bieži</u> Hipokaliēmija Hiperglikēmija Hipomagniemija Hipokalciēmija Hipofosfatēmija Hiperkaliēmija Hiperkalciēmija
Psihiskie traucējumi	<u>Loti bieži</u> Bezmiēgs <u>Bieži</u> Depresija	<u>Bieži</u> Depresija Bezmiēgs
Nervu sistēmas traucējumi	<u>Loti bieži</u> Perifēriskā sensorā neiropātija Reibonis Trīce <u>Bieži</u> Samaņas zudums Perifēriskā sensomotoriskā neiropātija Parestēzija Disgeizija	<u>Bieži</u> Samaņas zudums Perifēriskā sensorā neiropātija Perifēriskā sensomotoriskā neiropātija <u>Retāk</u> Reibonis Trīce
Acu bojājumi	<u>Bieži</u> Katarakta	<u>Bieži</u> Katarakta
Sirds funkcijas traucējumi	<u>Bieži</u> Ātriju fibrilācija	<u>Bieži</u> Ātriju fibrilācija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	<u>Bieži</u> Dziļo vēnu tromboze Hipotensija Hipertensija	<u>Bieži</u> Hipotensija Hipertensija <u>Retāk</u> Dziļo vēnu tromboze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	<u>Loti bieži</u> Aizdusa Klepus <u>Bieži</u> Plaušu embolija	<u>Bieži</u> Plaušu embolija Aizdusa

Orgānu sistēmu klase/vēlamais termins	Visas nevēlamās blakusparādības/biežums	3.–4. pakāpes nevēlamās blakusparādības/biežums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<u>Loti bieži</u> Caureja Vemšana Slikta dūša Aizcietējums <u>Bieži</u> Sāpes vēderā Sāpes vēdera augšdaļā Stomatīts Sausa mute Vēdera uzpūšanās	<u>Bieži</u> Caureja Vemšana Sāpes vēderā Aizcietējums <u>Retāk</u> Sāpes vēdera augšdaļā Stomatīts Slikta dūša Vēdera uzpūšanās
Ādas un zemādas audu bojājumi	<u>Bieži</u> Izsitumi	<u>Bieži</u> Izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<u>Loti bieži</u> Muskuļu vājums Sāpes mugurā <u>Bieži</u> Sāpes kaulos Muskuļu spazmas	<u>Bieži</u> Muskuļu vājums Sāpes mugurā <u>Retāk</u> Sāpes kaulos
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	<u>Bieži</u> Akūts nieru bojājums Hronisks nieru bojājums Urīna aizture	<u>Bieži</u> Akūts nieru bojājums Hronisks nieru bojājums Urīna aizture
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<u>Loti bieži</u> Nogurums Pireksija Perifēra tūska <u>Bieži</u> Nekardiālas sāpes krūškurvī Tūska	<u>Bieži</u> Nogurums Pireksija Nekardiālas sāpes krūškurvī Perifēra tūska Tūska
Izmeklējumi	<u>Bieži</u> Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis Ķermeņa masas samazināšanās	<u>Bieži</u> Ķermeņa masas samazināšanās <u>Retāk</u> Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	<u>Bieži</u> Kritieni	<u>Retāk</u> Kritieni

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

- *Pomalidomīds kombinācijā ar deksametazonu*

Randomizētā CC-4047-MM-003 pētījumā 302 pacienti ar recidivējošu un grūti ārstējamu multiplo mielomu vienreiz dienā 21 dienu katrā 28 dienu ciklā lietoja 4 mg pomalidomīda ar mazas devas deksametazonu katru nedēļu.

Blakusparādības, kas novērotas ar pomalidomīdu un deksametazonu ārstētiem pacientiem, norādītas zemāk 8. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasei (OSK) un visu nevēlamo blakusparādību (NBP) un 3. vai 4. pakāpes blakusparādību biežumam.

Norādītais blakusparādību biežums ir to ziņotais biežums pomalidomīda un deksametazona grupā CC-4047-MM-003 pētījumā (n = 302). Katrā OSK un biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežumi definēti atbilstoši pašreizējiem ieteikumiem kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$).

8. tabula. Klīniskajā pētījumā MM-003 ziņotās NBP ar pomalidomīdu kombinācijā ar deksametazonu ārstētiem pacientiem

Orgānu sistēmu klase/vēlamais termiņš	Visas NBP/biežums	3.–4. pakāpes NBP/biežums
Infekcijas un infestācijas	<u>Ļoti bieži</u> Pneimoniya (bakteriālas, vīrusu un sēnīšu infekcijas, ieskaitot oportūnistiskas infekcijas) <u>Bieži</u> Neitropēniska sepse Bronhopneimoniya Bronhīts Elpceļu infekcijas Augšējo elpceļu infekcija Nazofaringīts <i>Herpes zoster</i>	<u>Bieži</u> Neitropēniska sepse Pneimoniya (bakteriālas, vīrusu un sēnīšu infekcijas, ieskaitot oportūnistiskas infekcijas) Bronhopneimoniya Elpceļu infekcija Augšējo elpceļu infekcija <u>Retāk</u> Bronhīts <i>Herpes zoster</i>
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	<u>Retāk</u> Ādas bazālo šūnu karcinoma Ādas plakanšūnu karcinoma	<u>Retāk</u> Ādas bazālo šūnu karcinoma Ādas plakanšūnu karcinoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<u>Ļoti bieži</u> Neitropēnija Trombocitopēnija Leikopēnija Anēmija <u>Bieži</u> Febrilā neitropēnija	<u>Ļoti bieži</u> Neitropēnija Trombocitopēnija Anēmija <u>Bieži</u> Febrilā neitropēnija Leikopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<u>Ļoti bieži</u> Samazināta ēstgriba <u>Bieži</u> Hiperkaliēmija Hiponatriēmija	<u>Bieži</u> Hiperkaliēmija Hiponatriēmija <u>Retāk</u> Samazināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi	<u>Bieži</u> Apjukuma stāvoklis	<u>Bieži</u> Apjukuma stāvoklis
Nervu sistēmas traucējumi	<u>Bieži</u> Nomākta apziņa Perifēriska sensorā neiropātija Reibonis Trīce	<u>Bieži</u> Nomākta apziņa <u>Retāk</u> Perifēriska sensorā neiropātija Reibonis Trīce
Ausu un labirinta bojājumi	<u>Bieži</u> Vertigo	<u>Bieži</u> Vertigo
Asinsvadu sistēmas traucējumi	<u>Bieži</u> Dziļo vēnu tromboze	<u>Retāk</u> Dziļo vēnu tromboze

Orgānu sistēmu klase/vēlamais termins	Visas NBP/biežums	3.–4. pakāpes NBP/biežums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	<u>Ļoti bieži</u> Aizdusa Klepus <u>Bieži</u> Plaušu embolija	<u>Bieži</u> Aizdusa <u>Retāk</u> Plaušu embolija Klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<u>Ļoti bieži</u> Caureja Slikta dūša Aizcietējums <u>Bieži</u> Vemšana Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	<u>Bieži</u> Caureja Vemšana Aizcietējums <u>Retāk</u> Slikta dūša Kuņģa-zarnu trakta asiņošana
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	<u>Retāk</u> Hiperbilirubinēmija	<u>Retāk</u> Hiperbilirubinēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi	<u>Bieži</u> Izsitumi Nieze	<u>Bieži</u> Izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<u>Ļoti bieži</u> Sāpes kaulos Muskuļu spazmas	<u>Bieži</u> Sāpes kaulos <u>Retāk</u> Muskuļu spazmas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	<u>Bieži</u> Nieru mazspēja Urīna aizture	<u>Bieži</u> Nieru mazspēja <u>Retāk</u> Urīna aizture
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	<u>Bieži</u> Sāpes iegurnī	<u>Bieži</u> Sāpes iegurnī
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<u>Ļoti bieži</u> Nogurums Pireksija Perifēra tūska	<u>Bieži</u> Nogurums Pireksija Perifēra tūska
Izmeklējumi	<u>Bieži</u> Samazināts neitrofilo leikocītu skaits Samazināts leikocītu skaits Samazināts trombocītu skaits Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis	<u>Bieži</u> Samazināts neitrofilo leikocītu skaits Samazināts leikocītu skaits Samazināts trombocītu skaits Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis

Pēcreģistrācijas perioda nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Papildus augstāk norādītajām pivotālajām klīniskajām pētījumiem konstatētajām blakusparādībām nākamajā 9. tabulā norādīta informācija par blakusparādībām, kas savāktas pēc reģistrācijas uzraudzības periodā.

Biežums ir noteikts saskaņā ar pašreizējiem norādījumiem: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $<1/100$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

9. tabula. Pēcregistrācijas periodā ziņotās NBP ar pomalidomīdu ārstētiem pacientiem

Orgānu sistēmu klase/vēlamais termins	Visas nevēlamās blakusparādības/biežums	3.–4. pakāpes nevēlamās blakusparādības/biežums
Infekcijas un infestācijas	<u>Nav zināmi</u> B hepatīta reaktivācija	<u>Nav zināmi</u> B hepatīta reaktivācija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<u>Bieži</u> Pancitopēnija	<u>Bieži</u> Pancitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	<u>Bieži</u> Angioedēma Nātrene <u>Nav zināmi</u> Anafilaktiska reakcija Norobežota orgāna transplantāta atgrūšana	<u>Retāk</u> Angioedēma Nātrene <u>Nav zināmi</u> Anafilaktiska reakcija
Endokrīnās sistēmas traucējumi	<u>Retāk</u> <u>Hipotireoze</u>	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<u>Bieži</u> Hiperurikēmija <u>Retāk</u> Audzēja sabrukšanas sindroms	<u>Bieži</u> Hiperurikēmija <u>Retāk</u> Audzēja sabrukšanas sindroms
Nervu sistēmas traucējumi	<u>Bieži</u> Intrakraniāla asiņošana <u>Retāk</u> Cerebrovaskulārs notikums	<u>Retāk</u> Cerebrovaskulārs notikums Intrakraniāla asiņošana
Sirds funkcijas traucējumi	<u>Bieži</u> Sirds mazspēja Ātriju fibrilācija Miokarda infarkts	<u>Bieži</u> Sirds mazspēja Ātriju fibrilācija <u>Retāk</u> Miokarda infarkts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	<u>Bieži</u> Deguna asiņošana Intersticiāla plaušu slimība	<u>Retāk</u> Deguna asiņošana Intersticiāla plaušu slimība
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	<u>Retāk</u> Hepaīts	
Ādas un zemādas audu bojājumi	<u>Nav zināmi</u> Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem Toksiska epidermas nekrolīze Stīvensa-Džonsona sindroms	<u>Nav zināmi</u> Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem Toksiska epidermas nekrolīze Stīvensa-Džonsona sindroms
Izmeklējumi	<u>Bieži</u> Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs	<u>Retāk</u> Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Teratogenitāte

Pomalidomīds ir strukturāli līdzīgs talidomīdam. Talidomīds ir zināma cilvēkam teratogēna aktīvā viela, kas izraisa smagus, dzīvībai bīstamus iedzimtus defektus. Konstatēts, ka pomalidomīds ir teratogēns gan žurkām, gan trušiem, ja to lieto organoģenēzes laikā (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

Ja pomalidomīdu lieto grūtniecības laikā, paredzama pomalidomīda teratogēna iedarbība cilvēkiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neitropēnija un trombocitopēnija

No pacientiem, kas klīniskajos pētījumos saņēma kombinācijas terapiju ar pomalidomīdu, neitropēnija radās līdz 46,8% pacientu (41,7% 3. vai 4. pakāpes). Neitropēnijas dēļ pomalidomīda lietošana nebija jāpārtrauc nevienam pacientam, un tā reti bija nopietna.

Par febrilo neitropēniju (FN) ziņots 3,2-6,7% pacientu, un tā bija nopietna 1,8-4,0% pacientu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

No pacientiem, kas klīniskajos pētījumos saņēma kombinācijas terapiju ar pomalidomīdu, trombocitopēnija radās 27,0-36,7% pacientu. 3. un 4. pakāpes trombocitopēnija bija 20,7-27,3% pacientu; tās dēļ pomalidomīda lietošana bija jāpārtrauc 0,7% pacientu, un tā bija nopietna 0,4-1,7% pacientu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Neitropēnija un trombocitopēnija biežāk radās ārstēšanas ar pomalidomīdu pirmo 2 ciklu laikā.

Infekcija

Visbiežākā nehematoloģiskā toksicitāte bija infekcija

No pacientiem, kas klīniskajos pētījumos saņēma kombinācijas terapiju ar pomalidomīdu, infekcija radās 55,0-80,2% pacientu (24,0-30,9% 3. vai 4. pakāpes). Infekcijas, kas radās visbiežāk, bija augšējo elpceļu infekcijas un pneimonija. Infekcijas ar letālu iznākumu (5. pakāpe) radās 2,7-4,0% pacientu. Infekciju dēļ pomalidomīda lietošana bija jāpārtrauc 2,0-2,9% pacientu.

Trombembolijas notikumi

Klīniskajos pētījumos profilakses nolūkā visiem pacientiem bija obligāti jālieto acetilsalicilskābe (un citi antikoagulanti augsta riska pacientiem). Ieteicama antikoagulantu terapija (ja vien tā nav kontraindicēta) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

No pacientiem, kas klīniskajos pētījumos saņēma kombinācijas terapiju ar pomalidomīdu, venozi trombemboliski notikumi (VTN) radās 3,3-11,5% pacientu (1,3-5,4% 3. vai 4. pakāpes). VTN kā nopietni tika ziņoti 1,7-4,3% pacientu; par blakusparādībām ar letālu iznākumu netika ziņots, un VTN bija saistīti ar pomalidomīda lietošanas pārtraukšanu līdz 1,8% pacientu.

Perifēriskā neiropātija

- *Pomalidomīds kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu*

Klīniskajos pētījumos neiekļāva pacientus ar ≥ 2 . pakāpes perifērisku neiropātiju ar sāpēm 14 dienās pirms randomizācijas. Perifēriskā neiropātija radās 55,4% pacientu (10,8% 3. pakāpes; 0,7% 4. pakāpes). Atbilstoši iedarbībai pielāgotie rādītāji bija salīdzināmi visās ārstēšanas grupās. Apmēram 30% pacientu, kam radās perifēriskā neiropātija, neiropātija bija anamnēzē, uzsākot ārstēšanu. Perifēriskās neiropātijas dēļ bortezomība lietošana bija jāpārtrauc attiecīgi apmēram 12,9% pacientu, pomalidomīda lietošana – 1,8% pacientu un deksametazona lietošana – 2,2-8,9% pacientu. Skatīt arī bortezomība ZA.

- *Pomalidomīds kombinācijā ar deksametazonu*

Klīniskajos pētījumos neiekļāva pacientus ar ≥ 2 . pakāpes perifērisku neiropātiju. Perifēriskā neiropātija radās 12,3% pacientu (1,0% 3. vai 4. pakāpes). Nevienā gadījumā netika ziņots par perifērisko neiropātiju kā nopietnu blakusparādību, un perifēriskās neiropātijas dēļ devas lietošana bija jāpārtrauc 0,3% pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Asiņošana

Lietojot pomalidomīdu, īpaši pacientiem ar tādiem riska faktoriem kā vienlaicīgi lietotas zāles, kas palielina noslieci uz asiņošanu, ziņots par hemorāģiskiem traucējumiem. Hemorāģiski notikumi ietvēra deguna asiņošanu, intrakraniālu asiņošanu un kuņģa-zarnu trakta asiņošanu.

Alerģiskas reakcijas un smagas ādas reakcijas

Saistībā ar pomalidomīda lietošanu ziņots par angioedēmu, anafilaktisku reakciju un smagām ādas reakcijām, ieskaitot *SJS*, *TEN* un *DRESS*. Pacienti, kuriem agrāk saistībā ar lenalidomīdu vai talidomīdu ir bijuši smagi izsitumi, nedrīkst saņemt ārstēšanu ar pomalidomīdu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Blakusparādības, par kurām ziņots bērniem (vecumā no 4 līdz 18 gadiem) ar atkārtotiem vai progresējošiem smadzeņu audzējiem, atbilda zināmajam pomalidomīda drošuma profilam pieaugušiem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pomalidomīda vienas 50 mg devas lietošana ir pētīta veseliem brīvprātīgajiem un vairāku 10 mg devu vienreiz dienā lietošana ir pētīta pacientiem ar multiplo mielomu; par nopietnām ar pārdozēšanu saistītām nevēlamām blakusparādībām netika ziņots. Pētījumos atklāja, ka pomalidomīds tiek izvadīts ar hemodialīzi.

Pārdozēšanas gadījumā ieteicama atbalstoša aprūpe.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, citi imūnsupresanti, ATKĶ kods: L04AX06

Darbības mehānisms

Pomalidomīdam ir tieša pretmielomas pretaudzēju darbība, imūnmodulējošas darbības, un tas nomāc stromas šūnu atbalstu multiplās mielomas audzēja šūnu augšanai. Precīzāk izsakoties, pomalidomīds inhibē hematopoētisko audzēja šūnu proliferāciju un inducē to apoptozi. Turklāt pomalidomīds inhibē pret lenalidomīdu rezistentu multiplās mielomas šūnu rindu proliferāciju un sinerģē ar deksametazonu gan pret lenalidomīdu jutīgajās, gan pret lenalidomīdu rezistentajās šūnu rindās, lai inducētu audzēju šūnu apoptozi. Pomalidomīds uzlabo T šūnu- un dabīgo galētājšūnu (*natural killer*, NK) mediēto imunitāti un inhibē iekaisuma citokīnu veidošanos (piemēram, TNF- α un IL-6) monocītos. Pomalidomīds nomāc arī angioģenēzi, bloķējot endotēlija šūnu migrāciju un adhēziju.

Pomalidomīds tieši piesaistās proteīnam cereblonam (CRBN), kas ir E3 ligāzes kompleksa daļa, kas ietver proteīnu 1 (DDB1), kas piesaistās dezoksiribonukleīnskābes (DNS) bojājumiem, kulīnu 4 (CUL4) un kulīnu-1 regulētāju (Roc1), un šajā kompleksā var inhibēt automātisku CRBN ubikvitinēšanu. E3 ubikvitīna ligāzes ir atbildīgas par dažādu substrāta proteīnu poli-ubikvitinēšanu un var daļēji izskaidrot pleiotropo celulāro iedarbību, ko novēro ārstēšanā ar pomalidomīdu.

Pomalidomīda klātbūtnē *in vitro* tiek mērķēts uz substrāta proteīniem *Aiolos* un *Ikaros*, izraisot to ubikvitinēšanu un pēc tam noārdīšanos, kā rezultāts ir tieša citotoksiska un imūnmodulējoša iedarbība. Ārstēšana ar pomalidomīdu *in vivo* izraisīja *Ikaros* līmeņa pazemināšanos pacientiem ar recidivējošu un ar lenalidomīdu grūti ārstējamu multiplo mielomu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

- *Pomalidomīds kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu*

Pomalidomīda kombinācijas ar bortezomību un mazas devas deksametazonu (Pom + Btz + LD-Dex) efektivitāti un drošumu salīdzināja ar bortezomību un mazas devas deksametazonu (Btz + LD-Dex) III fāzes daudzcentru, randomizētā, atklātā pētījumā (CC-4047-MM-007) agrāk ārstētiem pieaugušiem pacientiem ar multiplo mielomu, kuri iepriekš saņēmuši vismaz vienu ārstēšanas shēmu, ieskaitot lenalidomīdu, un kuriem pēdējās terapijas laikā vai pēc tās slimība ir progresējusi. Pavisam pētījumā iekļāva un randomizēja 559 pacientus: 281 Pom + Btz + LD-Dex grupā un 278 Btz + LD-Dex grupā. 54% pacientu bija vīrieši ar vispārējās populācijas vecuma mediānu 68 gadi (min., maks.: 27, 89 gadi). Apmēram 70% pacientu slimība bija grūti ārstējama ar lenalidomīdu (71,2% Pom + Btz + LD-Dex grupā, 68,7% Btz + LD-Dex grupā). Apmēram 40% pacientu bija 1. recidīvs un apmēram 73% pacientu kā iepriekšēju ārstēšanu saņēma bortezomību.

Pacienti Pom + Btz + LD-Dex grupā no 1. līdz 14. dienai katrā 21 dienas ciklā iekšķīgi lietoja 4 mg pomalidomīda. Pacienti abās pētījuma grupās no 1. līdz 8. ciklam 21 dienas cikla 1., 4., 8. un 11. dienā un, sākot no 9. cikla, 21 dienas cikla 1. un 8. dienā lietoja bortezomību (1,3 mg/m²/devā). Pacienti abās pētījuma grupās no 1. līdz 8. ciklam 21 dienas cikla 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. un 12. dienā un, sākot no 9. cikla, katra nākamā 21 dienas cikla 1., 2., 8. un 9. dienā lietoja mazas devas deksametazonu (20 mg/dienā [\leq 75 gadus veci] vai 10 mg/dienā [$>$ 75 gadus veci]). Lai kontrolētu toksicitāti, ja nepieciešams, devas samazināja un ārstēšanu uz laiku pārtrauca vai izbeidza (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival* – PFS), ko atbilstoši Starptautiskās mielomas darba grupas (*International Myeloma Working Group* – IMWG) kritērijiem izvērtēja Neatkarīgā atbildes reakcijas novērtēšanas komiteja (*Independent Response Adjudication Committee* – IRAC), izmantojot datus par ārstēšanai paredzēto (*intention-to-treat* – ITT) populāciju. Pēc mediāni 15,9 mēnešu novērošanas PFS laika mediāna bija 11,20 mēneši (95% TI: 9,66; 13,73) Pom + Btz + LD-Dex grupā. Btz + LD-Dex grupā PFS laika mediāna bija 7,1 mēneši (95% TI: 5,88; 8,48).

Kopējās efektivitātes datu kopsavilkums sniegts 10. tabulā, kā beigu datumu izmantojot 2017. gada 26. oktobri. 1. attēlā ir Kaplana–Meijera (*Kaplan-Meier*) PFS līkne ITT populācijai.

10. tabula. Kopējās efektivitātes datu kopsavilkums

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

Btz = bortezomīds; TI = ticamības intervāls; CR = pilnīga atbildes reakcija; DoR = atbildes reakcijas ilgums; HR = riska attiecība; LD-Dex = mazas devas deksametazons; OR = izredžu attiecība; ORR = kopējās atbildes reakcijas rādītājs; PFS = dzīvildze bez slimības

progresēšanas; POM = pomalidomīds; PR = daļēja atbildes reakcija; sCR = stingra pilnīga atbildes reakcija; VGPR = ļoti laba daļēja atbildes reakcija.

^a Mediānas pamatā ir Kaplana–Meijera vērtējums.

^b Mediānas 95% TI.

^c Pamatojoties uz Koka (*Cox*) proporcionālo risku modeli.

^d p vērtības pamatā ir stratificētais *log rank* tests.

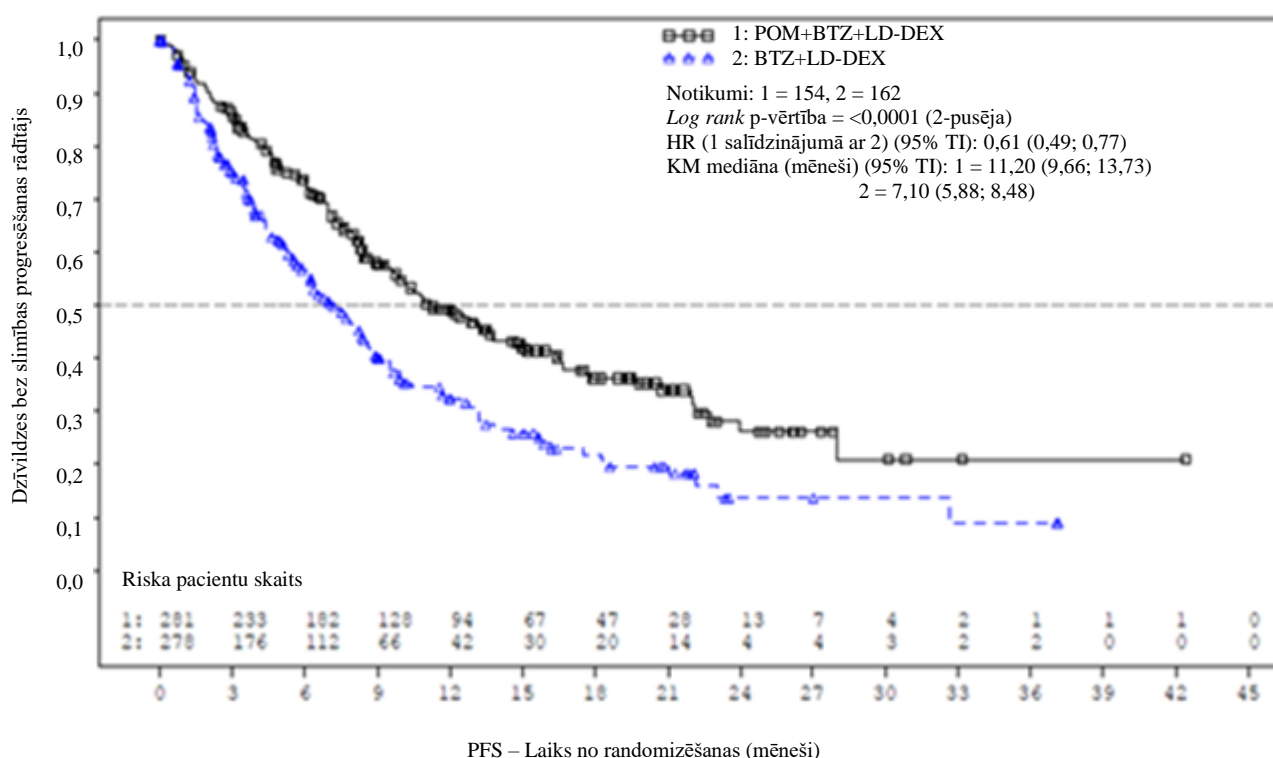
^e Varbūtību attiecība attiecas uz Pom + Btz + LD-Dex: Btz + LD-Dex.

^f p vērtības pamatā ir CMH tests, stratificējot pēc vecuma (≤ 75 , salīdzinot ar > 75), iepriekšēju pretmielomas shēmu skaita (1, salīdzinot ar > 1) un bēta-2 mikroglobulīnu atlasas brīdī ($< 3,5$ mg/l, salīdzinot ar $\geq 3,5$ mg/l, $\leq 5,5$ mg/l, salīdzinot ar $> 5,5$ mg/l).

Ārstēšanas ilguma mediāna bija 8,8 mēneši (12 ārstēšanas cikli) Pom + Btz + LD-Dex grupā un 4,9 mēneši (7 ārstēšanas cikli) Btz + LD-Dex grupā.

PFS pārākums bija izteiktāks pacientiem, kas saņēma tikai vienu iepriekšēju terapijas līniju. Pacientiem, kas saņēma 1 iepriekšēju pretmielomas līniju, PFS laika mediāna bija 20,73 mēneši (95% TI: 15,11; 27,99) Pom + Btz + LD-Dex grupā un 11,63 mēneši (95% TI: 7,52; 15,74) Btz + LD-Dex grupā. Riska pazemināšanos par 46% novēroja ārstēšanā ar Pom + Btz + LD-Dex (HR = 0,54, 95% TI: 0,36; 0,82).

1. attēls. IRAC atbildes reakcijas pārskatā noteiktā dzīvildze bez slimības progresēšanas atbilstoši IMWG kritērijiem (stratificēts *log rank* tests) (ITT populācija)



Dati apkopoti: 2017. gada 26. oktobrī.

Atbilstoši nesēnai kopējās dzīvildzes (*overall survival* – OS) starpposma analīzei, kā beigu datumu izmantojot 2018. gada 15. septembri (kontroles perioda mediāna 26,2 mēneši), OS laika mediāna pēc Kaplana-Meijera (*Kaplan-Meier*) vērtējuma bija 40,5 mēneši Pom + Btz + LD-Dex grupā un 30,5 mēneši Btz + LD-Dex grupā; HR = 0,91, 95% TI: 0,70; 1,18 ar kopējo notikumu rādītāju 43,3%.

- *Pomalidomīds kombinācijā ar deksametazonu*

Pomalidomīda kombinācijas ar deksametazonu efektivitāte un drošums tika novērtēti III fāzes daudzcentru, randomizētā, atklātā pētījumā (CC-4047-MM-003), kurā salīdzināja pomalidomīda plus mazas deksametazona devas terapiju (Pom + LD Dex) ar viena paša deksametazona lielas devas terapiju (HD-Dex) agrāk ārstētiem pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu, kuri iepriekš saņēmuši vismaz divas ārstēšanas shēmas, tajā skaitā ar lenalidomīdu un bortezomību, un kuriem pēdējās terapijas laikā slimība progresējusi. Pavisam pētījumā iekļāva

455 pacientus: 302 Pom + LD--Dex grupā un 153 HD-Dex grupā. Lielākā daļa pacientu bija vīrieši (59%) un baltās rases (79%); vispārējās populācijas vecuma mediāna bija 64 gadi (min., maks.: 35, 87 gadi).

Pacienti Pom + LD-Dex grupā no 1. līdz 21. dienai katrā 28 dienu ciklā iekšķīgi lietoja 4 mg pomalidomīda. LD-Dex (40 mg) lietoja reizi dienā 28 dienu cikla 1., 8., 15. un 22. dienā. HD-Dex grupā deksametazonu (40 mg) lietoja reizi dienā no 1. līdz 4., no 9. līdz 12. un no 17 līdz 20. dienai 28 dienu ciklā. Pacientiem vecumā > 75 gadiem ārstēšanu sāka ar 20 mg deksametazona. Pacientu ārstēšana turpinājās līdz slimības progresēšanai.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas atbilstoši Starptautiskās mielomas darba grupas (*International Myeloma Working Group – IMWG*) kritērijiem. Ārstēšanai paredzētai (*intention-to-treat, ITT*) populācijai Neatkarīgās pārskatu novērtēšanas komitejas (*Independent Review Adjudication Committee – IRAC*) pārskatā noteiktā PFS laika mediāna atbilstoši IMWG kritērijiem bija 15,7 nedēļas (95% TI: 13,0; 20,1) Pom + LD-Dex grupā; novērtētais 26 nedēļu dzīvildzes bez notikumiem rādītājs bija 35,99% ($\pm 3,46\%$). HD-Dex grupā PFS laika mediāna bija 8,0 nedēļas (95% TI: 7,0; 9,0); novērtētais 26 nedēļu dzīvildzes bez notikumiem rādītājs bija 12,15% ($\pm 3,63\%$).

PFS novērtēja vairākās būtiskās apakšgrupās: dzimums, rase, ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*, Austrumu sadarbības onkoloģijas grupa) funkcionālais stāvoklis, stratifikācijas faktori (vecums, slimību grupa, iepriekšējās pretmielomas terapijas [2, > 2]), atlasīti prognostiski nozīmīgi rādītāji (sākotnējais beta-2 mikroglobulīna līmenis, sākotnējais albumīna līmenis, sākotnējie nieru darbības traucējumi un citogēnētiskais risks), kā arī iepriekšēju pretmielomas terapiju iedarbība un refraktivitāte. Neatkarīgi no vērtētās apakšgrupas abu ārstēšanas grupu PFS parasti atbilda ITT populācijā novērotajai.

ITT populācijas PFS dati apkopoti 11. tabulā. 2. attēlā ir Kaplana–Meijera (*Kaplan-Meier*) PFS līkne ITT populācijai.

11. tabula. IRAC pārskatā noteiktais dzīvildzes bez slimības progresēšanas laiks atbilstoši IMWG kritērijiem (stratificēts *log rank* tests) (ITT populācija)

	Pom + LD-Dex (N = 302)	HD-Dex (N = 153)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzēts, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Progresēja/nomira, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas laiks (nedēļas)		
Mediāna ^a	15,7	8,0
Divpusējs 95% TI ^b	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Riska attiecība (Pom + LD-Dex:HD-Dex) divpusējs 95% TI ^c	0,45 [0,35; 0,59]	
<i>Log rank</i> testa divpusēja P vērtība ^d	< 0,001	

Piezīme. TI = ticamības intervāls; IRAC = (*Independent Review Adjudication Committee*) neatkarīga pārskata novērtēšanas komiteja; NE = nav novērtējams.

^a Mediānas pamatā ir Kaplana–Meijera aprēķins.

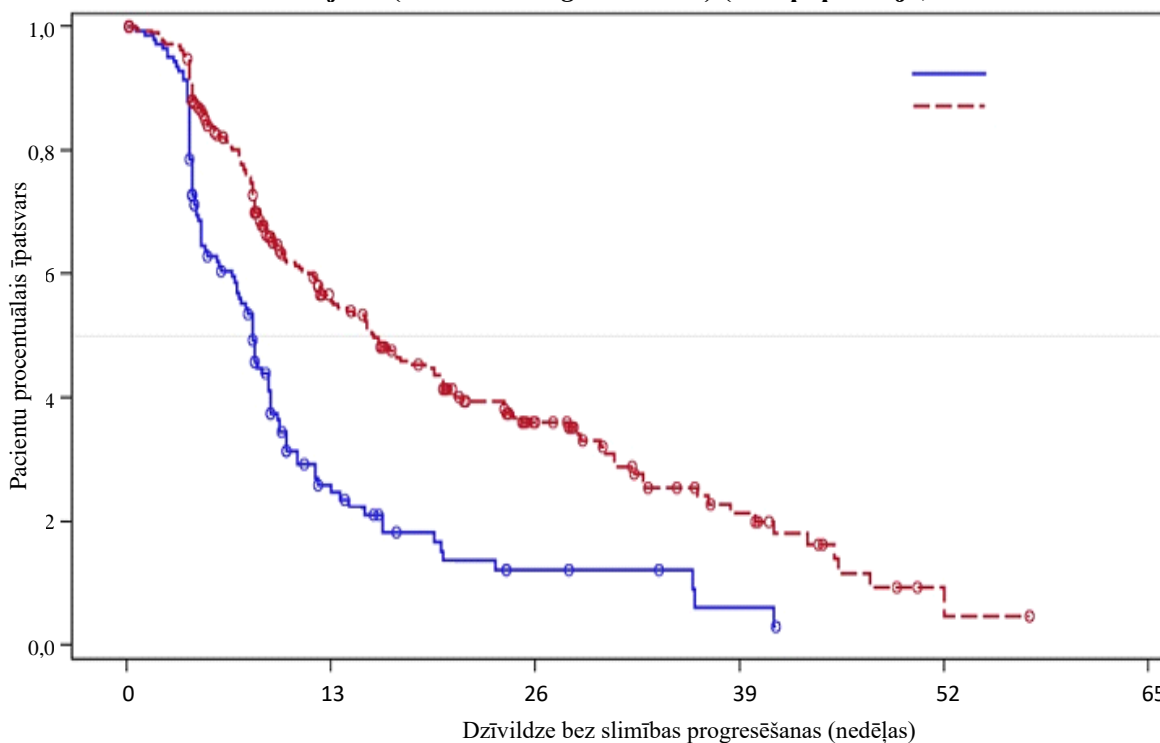
^b Dzīvildzes bez slimības progresēšanas laika mediānas 95% ticamības intervāls.

^c Pamatojoties uz Koksas (*Cox*) proporcionālā risku modeli, kur salīdzinātas ar ārstēšanas grupām saistītās risku funkcijas, grupas stratificētas pēc vecuma (≤ 75 , salīdzinot ar > 75), slimību kopskaita (refraktāras pret lenalidomīdu un bortezomību, salīdzinot ar tādām, kas nav refraktāras pret abām aktīvajām vielām), un iepriekšēju pretmielomas terapiju skaitu ($= 2$, salīdzinot ar > 2).

^d P vērtība iegūta stratificētā *log rank* testā ar tiem pašiem stratifikācijas faktoriem, ko izmantoja Koksas modeli.

Dati apkopoti 2012. gada 7. septembrī.

2. attēls. IRAC atbildes reakcijas pārskatā noteiktā dzīvildze bez slimības progresēšanas atbilstoši IMWG kritērijiem (stratificēts *log rank* tests) (ITT populācija)



Dati apkopoti 2012. gada 7. septembrī.

Kopējā dzīvildze (*overall survival* – OS) bija galvenais sekundārais pētījuma mērķa kritērijs. Datu apkopošanas dienā (2012. gada 7. septembrī.) dzīvi bija kopumā 226 (74,8%) Pom + LD-Dex grupas pacienti un 95 (62,1%) HD-Dex grupas pacienti. OS laika mediāna pēc Kaplana–Meijera aprēķiniem Pom + LD-Dex grupā nav sasniegta, taču paredzams, ka tā būs vismaz 48 nedēļas, kas ir 95% TI apakšējā robeža. OS laika mediāna HD_Dex grupā bija 34 nedēļas (95% TI: 23,4; 39,9). 1 gada bez notikumiem rādītājs bija 52,6% (\pm 5,72%) Pom + LD-Dex grupā, bet HD-Dex grupā – 28,4% (\pm 7,51%). OS atšķirība abās ārstēšanas grupās bija statistiski nozīmīga ($p < 0,001$).

ITT populācijas kopējās dzīvildzes dati apkopoti 12. tabulā. 3. attēlā ir Kaplana–Meijera OS līkne ITT populācijai.

Pamatojoties uz PFS un OS mērķa kritērijiem, šim pētījumam izveidotā datu kontroles komiteja ieteica pētījumu pabeigt un pacientus no HD-Dex grupas pārcelt uz Pom + LD-Dex grupu.

12. tabula. Kopējā dzīvildze: ITT populācija

	Statistika	Pom + LD-Dex (N = 302)	HD-Dex (N = 153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzēts	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Nomira	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Dzīvildzes laiks (nedēļas)	Mediāna ^a	NE	34,0
	Divpusējs 95% TI ^b	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Riska attiecība (Pom + LD-Dex:HD-Dex) [divpusējs 95% TI ^c]		0,53[0,37; 0,74]	
Log rank testa divpusēja P vērtība ^d		<0,001	

Piezīme. TI = ticamības intervāls. NE = nav novērtējams.

^a Mediānās vērtības pamatā ir Kaplana–Meijera aprēķins.

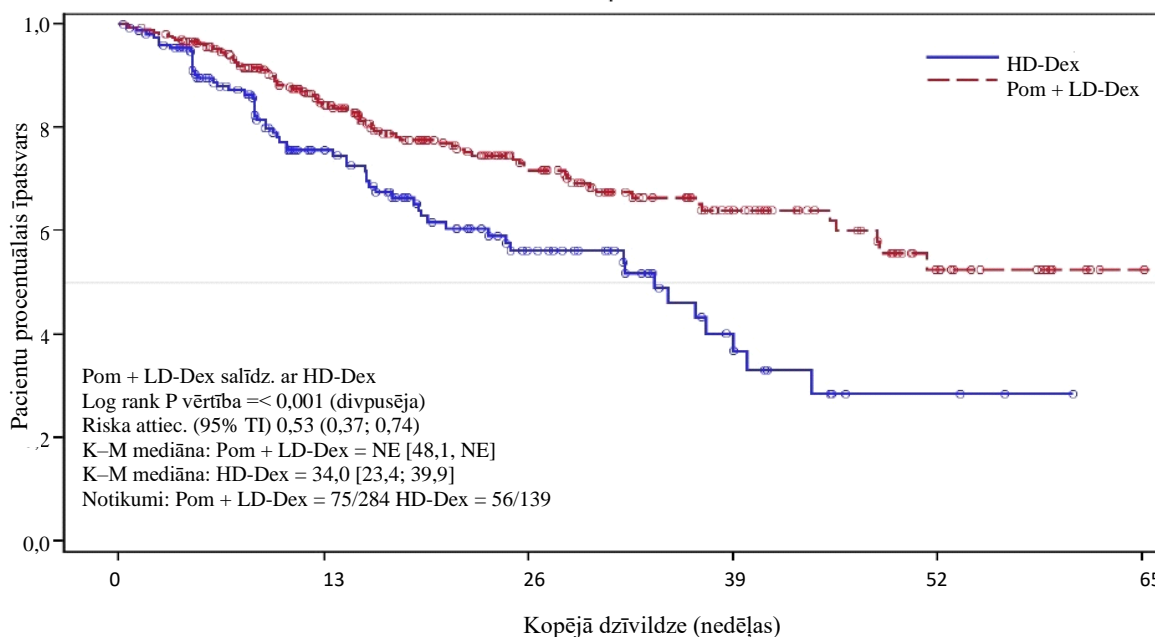
^b Kopējās dzīvildzes laika mediānas 95% ticamības intervāls vidējam kopējās dzīvildzes laikam.

^c Pamatojas uz Koksas proporcionālā risku modeli, kur salīdzinātas ar ārstēšanas grupām saistītās risku funkcijas.

^d P vērtība iegūta nestratificētā log rank testā.

Dati apkopoti 2012. gada 7. septembrī.

3. attēls. Kaplana–Meijera kopējās dzīvildzes līkne (ITT populācija)



Dati apkopoti 2012. gada 7. septembrī.

• *Pediātriskā populācija*

1. fāzes vienas grupas atklātajā devas eskalācijas pētījumā pedalidomīda maksimālā pieļaujamā deva (MTD) un/vai ieteiktā 2. fāzes deva (RP2D) bērniem tika noteikta 2,6 mg/m² dienā, lietojot iekšķīgi atkārtota 28 dienu cikla 1. līdz 21. dienai.

Efektivitāte netika pierādīta 2. fāzes daudzcentru atklātā, paralēlas grupas pētījumā, kas tika veikts 52 ar pomalidomīdu ārstētiem bērniem, vecumā no 4 līdz 18 gadiem ar recidivējošu vai progresējošu augstas pakāpes gliomu, medulloblastomu, ependimomu vai difūzu iekšējo pontīna gliomu (DIPG) ar primāru atrašanās vietu centrālajā nervu sistēmā (CNS).

2. fāzes pētījumā divi pacienti ar augstas pakāpes gliomu grupā (N=19) panāca atbildi, kā noteikts protokolā; viens no šiem pacientiem sasniedza daļēju atbildes reakciju (PR) un otrs pacients sasniedza ilgtermiņa stabilu slimību (SD), kā rezultātā objektīvā atbildes reakcija (OR) un ilgtermiņa SD bija

10,5 % (95 % TI: 1,3, 33,1). Viens pacients ependimomas grupā (N=9) sasniedza ilgtermiņa SD, kā rezultātā OR un ilgtermiņa SD bija 11,1 % (95 % TI: 0,3, 48,2). Nevienam no vērtējamiem pacientiem netika novērota apstiprināta OR vai ilgtermiņa SD ne difūzās iekšējās pontīna gliomas (DIPG) grupā (N=9), ne medulloblastomas grupā (N=9). Neviens no 4 paralēlajām grupām, kas tika novērtēta šajā 2. fāzes pētījumā, neatbilda primārajam mērķa mērķim — objektīvai atbildes reakcijai vai ilgstoši stabilai slimības pakāpei.

Vispārējais pomalidomīda drošuma profils bērniem bija tāds pats kā zināmais drošuma profils pieaugušajiem. Farmakokinētiskie (FK) parametri tika novērtēti 1. un 2. fāzes pētījumu integrētā PK analizē, un tiem netika konstatēta būtiska atšķirība no pieaugušajiem novērotajiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pomalidomīds uzsūcas, maksimālo koncentrāciju (C_{max}) plazmā sasniedzot no 2 līdz 3 stundās, un pēc vienas devas iekšķīgas lietošanas uzsūcas vismaz 73%. Pomalidomīda sistēmiskā iedarbība (AUC) palielinās apmēram lineāri un proporcionāli devai. Pēc vairākām devām pomalidomīda uzkrāšanās koeficients pēc AUC ir 27–31%.

Lietošana vienlaikus ar ēdienu, kam ir augsts tauku un kaloriju saturs, palēnina uzsūkšanos, samazinot vidējo C_{max} plazmā par apmēram 27%, taču tas minimāli ietekmē kopējo uzsūkšanās apjomu, par 8% samazinot vidējo AUC. Tāpēc pomalidomīdu var lietot neatkarīgi no uztura uzņemšanas.

Izkliede

Pomalidomīda vidējais šķietamais izklijes tilpums (V_d/F) līdzsvara stāvoklī ir 62–138 l. Pomalidomīds izdalās vesela cilvēka spermā koncentrācijā, kas pēc 4 dienu ilgas 2 mg devas lietošanas vienu reizi dienā 4 stundas pēc devas lietošanas (apmēram T_{max}) sasniedz apmēram 67% no koncentrācijas plazmā. *In vitro* pomalidomīda enantiomēru saistīšanās ar proteīniem cilvēka plazmā ir 12–44%, un tā nav atkarīga no koncentrācijas.

Biotransformācija

Pomalidomīds ir galvenā cirkulējošā sastāvdaļa (apmēram 70% no plazmas radioaktivitātes) *in vivo* veselīgiem indivīdiem, kas saņēma vienu iekšķīgu devu [^{14}C]-pomalidomīda (2 mg). Neviens metabolīts attiecībā pret primāro vai kopējo radioaktivitāti plazmā nebija > 10%.

Dominējošie izvadītās radioaktivitātes metaboliskie mehānismi ir hidroksilēšana ar secīgu glikuronizāciju vai hidrolīze. *In vitro* primārie enzīmi, kas iesaistīti CYP-mediētā pomalidomīda hidroksilācijā, bija CYP1A2 un CYP3A4, ar nelielu CYP2C19 un CYP2D6 līdzdalību. Pomalidomīds ir arī P-glikoproteīna substrāts *in vitro*. Pomalidomīda vienlaicīga lietošana ar spēcīgo CYP3A4/5 un P-gp inhibitoru ketokonazolu vai spēcīgo CYP3A4/5 induktoru karbamazepīnu klīniski nozīmīgi neietekmēja pomalidomīda iedarbību. Spēcīgā CYP1A2 inhibitora fluvoksamīna vienlaicīga lietošana ar pomalidomīdu ketokonazola klātbūtnē pastiprināja pomalidomīda vidējo iedarbību par 107% ar 90% ticamības intervālu [91–124%], salīdzinot ar pomalidomīdu kopā ar ketokonazolu. Otrā pētījumā, lai izvērtētu atsevišķi lietota CYP1A2 inhibitora ietekmi uz metabolisma izmaiņām, fluvoksamīna viena paša lietošana kopā ar pomalidomīdu pastiprināja pomalidomīda vidējo iedarbību par 125% ar 90% ticamības intervālu [98%–157%], salīdzinot ar pomalidomīdu, lietotu vienu pašu. Ja spēcīgs CYP1A2 inhibitors (piemēram, ciprofloksacīns, enoksacīns un fluvoksamīns) lieto vienlaicīgi ar pomalidomīdu, pomalidomīda deva jāsamazina par 50%. Pomalidomīda lietošanai smēķētājiem, kuri smēķē tabaku, kas, kā zināms, ierosina CYP1A2 izoformu, nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz pomalidomīda iedarbību, salīdzinot ar nesmēķētājiem novēroto pomalidomīda iedarbību.

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, pomalidomīds nav citohroma P-450 izoenzīmu inhibitors vai induktors un neinhibē nevienu no pētītajiem zāļu transportētājiem. Klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība, ja pomalidomīdu lieto vienlaicīgi ar šo mehānismu substrātiem, nav paredzama.

Eliminācija

Pomalidomīda vidējais eliminācijas pusperiods plazmā ir apmēram 9,5 stundas veseliem indivīdiem un apmēram 7,5 stundas pacientiem ar multiplo mielomu. Pomalidomīda vidējais kopējais organisma klīrens (CL/F) ir apmēram 7–10 l/st.

Pēc vienas iekšķīgas [¹⁴C]-pomalidomīda devas (2 mg) lietošanas veseliem indivīdiem apmēram 73% un 15% radioaktīvās devas tika izvadīts attiecīgi ar urīnu un fēcēm, apmēram 2% un 8% dozētā radioaktīvā oglekļa tika izvadīti pomalidomīda veidā ar urīnu un fēcēm.

Pirms izvadīšanas pomalidomīds plaši metabolizējas, un radušies metabolīti tiek izvadīti galvenokārt ar urīnu. 3 galvenie metabolīti urīnā (veidojušies hidrolizē vai hidroksilācijā ar secīgu glikuronizāciju) ir attiecīgi apmēram 23%, 17% un 12% no devas urīnā.

No CYP atkarīgie metabolīti ir apmēram 43% no kopējās izvadītās radioaktivitātes, no CYP neatkarīgie hidrolītiskie metabolīti ir 25%, bet neizmainītā veidā tiek izvadīti 10% pomalidomīda (2% urīnā un 8% fēcēs).

Populācijas farmakokinētika (FK)

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kurā izmantots divu nodalījumu modelis, veselu indivīdu un MM pacientu šķietamais klīrens (CL/F) un šķietamais izkļiedes centrālais tilpums (V_2/F) bija salīdzināmi. Perifēriskos audos audzēji vispirms uzņēma pomalidomīdu; šķietamais izkļiedes perifēriskais klīrens (Q/F) un šķietamais izkļiedes perifēriskais tilpums (V_3/F) bija attiecīgi 3,7 reizes un 8 reizes lielāki nekā veseliem indivīdiem.

Pediatriskā populācija

Pēc vienas iekšķīgas pomalidomīda devas lietošanas bērniem un jauniešiem ar atkārtotu vai progresējošu primāru smadzeņu audzēju, T_{max} mediāna bija 2 līdz 4 stundas pēc devas ievadīšanas un atbilda vidējai ģeometriskajai C_{max} (CV %) vērtībai 74,8 (59,4 %), 79,2 (51,7 %) un 104 (18,3 %) ng/ml attiecīgi 1,9, 2,6 un 3,4 mg/m² devās. AUC_{0-24} un AUC_{0-inf} sekoja līdzīgām tendencēm: kopējā iedarbība bija aptuveni 700 līdz 800 h•ng/ml, lietojot mazākās 2 devas, un aptuveni 1200 h•ng/ml, lietojot lielās devās. Pusperioda aprēķins bija aptuveni 5 līdz 7 stundas.

MTD nebija skaidru tendenču, kas attiecināmas uz stratifikāciju pēc vecuma un steroīdu lietošanas. Kopumā dati liecina, ka AUC palielinājās gandrīz proporcionāli pomalidomīda devas palielinājumam, savukārt C_{max} pieaugums parasti bija mazāks nekā proporcionāls.

Pēc iekšķīgas lietošanas devās no 1,9 mg/m²/dienā līdz 3,4 mg/m²/dienā pomalidomīda farmakokinētika tika noteikta 70 pacientiem vecumā no 4 līdz 20 gadiem 1. un 2. fāzes pētījuma integrētā analīzē ar atkārtotiem vai progresējošiem bērnu smadzeņu audzējiem. Pomalidomīda koncentrācijas un laika profili tika atbilstoši aprakstīti ar viena nodalījuma PK modeli ar pirmās kārtas absorbciju un elimināciju. Pomalidomīdam bija lineāra un laika nemainīga PK ar mērenu mainīgumu. Tipiskās CL/F, V_c/F , K_a , pomalidomīda kavēšanās laiks bija attiecīgi 3,94 l/h, 43,0 l, 1,45 stundas⁻¹ un 0,454 stundas. Pomalidomīda terminālais eliminācijas pusperiods bija 7,33 stundas. Izņemot ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL), neviens no pārbaudītajiem kovariātiem, ieskaitot vecumu un dzimumu, neietekmēja pomalidomīda PK. Lai gan ĶVL tika identificēts kā statistiski nozīmīgs pomalidomīda CL/F un V_c/F kovariāts, ĶVL ietekme uz iedarbības parametriem netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Parasti bērniem un pieaugušiem pacientiem nav būtiskas pomalidomīda FK atšķirības.

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi veseliem indivīdiem un pacientiem ar multiplo mielomu, nozīmīgu vecuma (19–83 gadi) ietekmi uz pomalidomīda perorālo klīrensu nenovēroja.

Klīniskajos pētījumos gados vecākiem (> 65 gadi) pacientiem, kas lietoja pomalidomīdu, deva nebija jāpielāgo. Skatīt 4.2. apakšpunktu.

Nieru darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecināja, ka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (definēti, izmantojot kreatinīna klīrensu vai aprēķināto glomerulārās filtrācijas ātrumu [eGFR]) pomalidomīda farmakokinētikas rādītāji, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību (CrCl \geq 60 ml/minūtē), nebija nozīmīgi izmainīti. Vidējā standartizētā AUC pomalidomīda iedarbība bija 98,2% ar 90% ticamības intervālu [no 77,4% līdz 120,6%] pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFR no \geq 30 līdz \leq 45 ml/minūtē/1,73 m²), salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Vidējā standartizētā AUC pomalidomīda iedarbība bija 100,2% ar 90% ticamības intervālu [no 79,7% līdz 127,0%] pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem nav vajadzīga dialīze (CrCl < 30 vai eGFR < 30 ml/minūtē/1,73 m²), salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Vidējā AUC pomalidomīda iedarbība palielinājās par 35,8% ar 90% TI [no 7,5% līdz 70,0%] pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem vajadzīga dialīze (CrCl < 30 ml/minūtē, vajadzīga dialīze), salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Nevienu no šīm nieru darbības traucējumu grupām pomalidomīda iedarbības vidējās izmaiņas nebija tik lielas, lai būtu nepieciešama devu pielāgošana.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (noteikti pēc *Child-Pugh* kritērijiem) farmakokinētiskie rādītāji salīdzinājumā ar veselīgiem indivīdiem bija nedaudz izmainīti. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem vidējā pomalidomīda iedarbība palielinājās par 51% ar 90% ticamības intervālu [9%-110%] salīdzinājumā ar veselīgiem indivīdiem. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem vidējā pomalidomīda iedarbība palielinājās par 58% ar 90% ticamības intervālu [13% -119%] salīdzinājumā ar veselīgiem indivīdiem. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vidējā pomalidomīda iedarbība palielinājās par 72% ar 90% ticamības intervālu [24% - 138%] salīdzinājumā ar veselīgiem indivīdiem. Katrā no šīm traucējumu grupām pomalidomīda iedarbības vidējais palielinājums nebija tik liels, lai būtu nepieciešama shēmas vai devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi

Žurkām 6 mēnešus ilga, pastāvīgi ievadītu pomalidomīda devu 50, 250 un 1000 mg/kg/dienā panesamība bija laba. Ievadot līdz 1000 mg/kg/dienā (175 reizes lielāks iedarbības rādītājs attiecībā pret 4 mg klīnisko devu), nevēlamas atrades nenovēroja.

Pērtiķiem pomalidomīda lietošanu novērtēja līdz 9 mēnešu ilgus atkārtotas devas pētījumos. Šajos pētījumos pērtiķiem novēroja lielāku jutīgumu pret pomalidomīdu nekā žurkām. Pērtiķiem novērotās primārās toksicitātes bija saistītas ar asinsrades/limforetikulāro sistēmu. 9 mēnešu pētījumā ar pērtiķiem, lietojot 0,05 mg/kg/dienā, 0,1 mg/kg/dienā un 1 mg/kg/dienā devas, 6 dzīvniekiem, lietojot devu 1 mg/kg/dienā novēroja saslimstību un agrīnu eitanāziju, ko saistīja ar pomalidomīda lielās iedarbības (15 reizes lielāks iedarbības rādītājs attiecībā pret 4 mg klīnisko devu) izraisītu imūno sistēmu nomācošo iedarbību (stafilokoku infekcija, samazināts limfocītu skaits perifērās asinīs, hronisks resnās zarnas iekaisums, histoloģisks limfocītu skaits perifērās asinīs, hipocelularitāte). Šī imūno sistēmu nomācošā iedarbība 4 pērtiķiem izraisīja agrīnu eitanāziju sliktā veselības stāvokļa dēļ (ūdeņaina vēdera izeja, ēstgribas trūkums, samazināta uztura uzņemšana un svara zudums); šo dzīvnieku histopatoloģiskais novērtējums uzrādīja hronisku resnās zarnas iekaisumu un tievās zarnas bārkstīņu atrofiju. Stafilokoku infekciju novēroja 4 pērtiķiem; 3 no šiem dzīvniekiem bija atbildes reakcija uz ārstēšanu ar antibiotikām, bet 1 nomira neārstēts. Turklāt atrade, kas atbilda akūtai mieloleikozei, 1 pērtiķim bija eitanāzijas cēlonis; klīniskie novērojumi un klīniskās patoloģijas rādītāji un/vai izmaiņām kaulu smadzenēs šim dzīvniekam atbilda imūnās sistēmas nomākumam. Ievadot 1 mg/kg/dienā, novēroja arī minimālu vai vieglu žultsvada proliferāciju ar saistītu sārmainās

fosfatāzes (ALP) un gamma glutamiltransferāzes (GGT) līmeņa paaugstināšanos. Atlabušo dzīvnieku novērtējums rādīja, ka visas ar ārstēšanu saistītās atrades bija atgriezeniskas 8 nedēļas pēc devas ievadīšanas pārtraukšanas, izņemot intrahepatiskā žultsvada proliferāciju, ko novēroja 1 dzīvniekam devas 1 mg/kg/dienā grupā. Līmenis, kura gadījumā netiek novērota nelabvēlīga ietekme (*no observed adverse effect level* – NOAEL) bija 0,1 mg/kg/dienā (0,5 reizes lielāks iedarbības rādītājs attiecībā pret 4 mg klīnisko devu).

Genotoksicitāte/kancerogenitāte

Pomalidomīds neuzrādīja mutagēnu iedarbību baktēriju un zīdītāju mutācijas testos un neinducēja hromosomu aberācijas cilvēka perifēro asiņu limfocītos un mikrokodoliņu veidošanos polihromatiskajos eritrocītos kaulu smadzenēs žurkām, kurām ievadīja līdz 2000 mg/kg/dienā lielas devas. Kancerogenitātes pētījumi netika veikti.

Fertilitāte un agrīnā embrionālā attīstība

Fertilitātes un agrīnās embrionālās attīstības pētījumā ar žurkām tēviņiem un mātītēm ievadīja 25, 250 un 1000 mg/kg/dienā lielas pomalidomīda devas. Dzemdes izmeklējumā grūsnības 13. dienā visos devu līmeņos konstatēja dzīvotspējīgu embriju vidējā skaita samazināšanos un pēcimplantācijas zuduma palielināšanos. Tāpēc šīm novērotajām iedarbībām NOAEL bija < 25 mg/kg/dienā (AUC_{24h} bija 39 960 ng•h/ml (nanograms•stunda/mililitri) šai mazākajai testētajai devai, bet iedarbības rādītājs bija 99 reizes lielāks attiecībā pret 4 mg klīnisko devu). Ja šajā pētījumā ārstētos tēviņus sapāroja ar neārstētām mātītēm, visi dzemdes rādītāji bija salīdzināmi ar kontroles rādītājiem. Pamatojoties uz šiem rezultātiem, novēroto iedarbību attiecināja uz mātišu ārstēšanu.

Embrija un augļa attīstība

Konstatēts, ka pomalidomīds ir teratogēns gan žurkām, gan trušiem, ja to lieto organoģenēzes laikā. Embrija un augļa attīstības toksicitātes pētījumā žurkām visos devu līmeņos (25, 250 un 1000 mg/kg/dienā) novēroja urīnpūšļa trūkumu, vairogdziedzera trūkumu un jostas un krūšu skriemeļu elementu (centrālā un/vai nervu loku) saplūšanu un nepareizu novietojumu.

Šajā pētījumā nenovēroja mātītes toksicitāti. Tāpēc NOAEL mātītēm bija 1000 mg/kg/dienā, bet attīstības toksicitātes NOAEL bija < 25 mg/kg/dienā (grūsnības 17. dienā šai mazākajai testētajai devai AUC_{24h} bija 34 340 ng•h/ml, bet iedarbības rādītājs bija 85 reizes lielāks attiecībā pret 4 mg klīnisko devu). Trušiem pomalidomīda devas 10–250 mg/kg izraisīja embrija un augļa attīstības malformācijas. Sirds patoloģiju pieaugumu novēroja visu devu lietošanas gadījumā, bet ievērojams pieaugums bija, lietojot 250 mg/kg/dienā. Lietojot 100 un 250 mg/kg/dienā, nedaudz palielinājās pēcimplantācijas zudums un nedaudz samazinājās augļa ķermeņa svars. Lietojot 250 mg/kg/dienā, augļa malformācijas ietvēra ekstremitāšu patoloģijas (izliektas un/vai sagriezušās priekšējās un/vai pakaļējās ekstremitātes, nepiesaistīts pirksts vai tā trūkums) un saistītas skeleta malformācijas (nepārkaulojusies delna, nepareizi novietota falanga un delna, pirksta trūkums, nepārkaulojusies falanga un īss, nepārkaulojies vai izliekts lielais lielakauls); vidēji izteikts galvas smadzeņu sānu vēderiņa paplašinājums; patoloģisks labās zematslēgas kaula artērijas novietojums; vidējās plaušu daivas trūkums; zemu novietota niere; morfoloģiskas izmaiņas aknās; nepilnīgi pārkaulojies vai nepārkaulojies iegurnis; vidēji augstāks palielināts krūškurvja ribu skaits un vidēji samazināta pēdas pamatnes pārkaulošanās. Ievadot 100 un 250 mg/kg/dienā, novēroja nelielu mātes ķermeņa masas pieauguma samazināšanos, ievērojamu triglicerīdu līmeņa pazemināšanos un ievērojamu liesas absolūtās un relatīvās masas samazināšanos. NOAEL mātītēm bija 10 mg/kg/dienā, bet attīstības NOAEL bija < 10 mg/kg/dienā (grūsnības 19. dienā šajā mazākajā testētajā devā AUC_{24h} bija 418 ng•h/ml, kas bija līdzīgs tam, ko ieguva ar 4 mg klīnisko devu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mannīts (E421)
Ciete, preželatinizēta
Nātrija stearilfumarāts

Kapsulas apvalks

Imnovid 1 mg cietās kapsulas

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Indigotīns (E132)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Baltā un melnā tinte

Imnovid 2 mg cietās kapsulas

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Indigotīns (E132)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Eritrozīns (E127)
Baltā tinte

Imnovid 3 mg cietās kapsulas

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Indigotīns (E132)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Baltā tinte

Imnovid 4 mg cietās kapsulas

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Indigotīns (E132)
Briljantzilais FCF (E133)
Baltā tinte

Drukas tinte

Imnovid 1 mg cietās kapsulas

Baltā tinte
Šellaka
Titāna dioksīds (E171)
Simetikons
Propilēnglikols (E1520)
Amonija hidroksīds (E527)

Melnā tinte

Šellaka
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols (E1520)
Amonija hidroksīds (E527)

Imnovid 2 mg cietās kapsulas, Innovid 3 mg cietās kapsulas, Innovid 4 mg cietās kapsulas

Baltā tinte

Šellaka

Titāna dioksīds (E171)

Simetikons

Propilēnglikols (E1520)

Amonija hidroksīds (E527)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kapsulas ir iepakotas polivinilhlorīda (PVH)/polihlorotrifluoretilēna (PHTFE) blisteros ar izspiežamu alumīnija foliju.

Iepakojuma lielums – 14 kapsulas vai 21 kapsula.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Kapsulas nedrīkst atvērt vai sasmalcināt. Ja pomalidomīda pulveris nokļūst uz ādas, āda nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja pomalidomīds nokļūst uz gļotādas, tā rūpīgi jāskalo ar ūdeni.

Rīkojoties ar blisteri vai kapsulu, veselības aprūpes speciālistiem un aprūpētājiem jāvalkā vienreizlietojami cimdi. Pēc tam cimdi uzmanīgi jānovelk, lai nepieļautu iedarbību uz ādas, jāievieto noslēdzamā polietilēna maisā un jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Pēc tam rokas rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Grūtnieces vai sievietes, kurām ir aizdomas, ka viņām varētu būt grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar blisteri vai kapsulu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Ārstēšanas beigās neizlietotās zāles jāatdod atpakaļ farmaceitam.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Imnovid 1 mg cietās kapsulas

EU/1/13/850/001

EU/1/13/850/005

Imnovid 2 mg cietās kapsulas

EU/1/13/850/002

EU/1/13/850/006

Imnovid 3 mg cietās kapsulas

EU/1/13/850/003

EU/1/13/850/007

Imnovid 4 mg cietās kapsulas

EU/1/13/850/004

EU/1/13/850/008

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 05. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 11/07/2018

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

1. Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar valsts kompetentajām institūcijām par kontrolētas izplatīšanas sistēmas detaļām un valstī jāievieš šāda programma, lai nodrošinātu, ka:
 - pirms zāļu nonākšanas tirdzniecībā visi ārsti, kuri paredz parakstīt pomalidomīdu, un visi farmaceiti, kuri varētu izsniegt pomalidomīdu, saņem vēstuli veselības aprūpes speciālistam, kā aprakstīts tālāk;
 - pirms zāļu parakstīšanas (attiecīgajā gadījumā un saskaņojot ar valsts kompetento institūciju – pirms izsniegšanas) visi veselības aprūpes speciālisti, kuri paredz parakstīt (un izsniegt) pomalidomīdu, tiek nodrošināti ar ārsta informācijas komplektu, kas satur:
 - izglītojošu materiālu komplektu veselības aprūpes speciālistam;
 - izglītojošas brošūras pacientiem;
 - pacientu kartes;
 - zāļu aprakstu, lietošanas instrukciju un marķējuma tekstu.
2. RAĪ ir jāievieš grūtniecības nepieļaušanas programma (GNP) katrā dalībvalstī. GNP detaļas ir jāaskaņo ar valsts kompetentajām institūcijām katrā dalībvalstī pirms zāļu nonākšanas tirgū.

3. RAĪ ir jāvienojas par vēstules veselības aprūpes speciālistiem galīgo tekstu un ārsta informācijas komplekta saturu ar valsts kompetento institūciju katrā dalībvalstī un jānodrošina, lai materiāli saturētu turpmāk aprakstītos pamatelementus.
4. RAĪ ir jāvienojas par pacientu karšu sistēmas ieviešanu katrā dalībvalstī.

Iekļaujamie pamatelementi

Vēstule veselības aprūpes speciālistam (pirms laišanas tirgū)

Vēstulei veselības aprūpes speciālistam jāsatāv no divām daļām:

- pamatteksts, kas saskaņots ar Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (CHMP);
- specifiskas valsts prasības, kas saskaņotas ar valsts kompetento institūciju attiecībā uz:
 - zāļu izplatīšanu,
 - visu atbilstošu pasākumu izpildes nodrošināšanu pirms pomalidomīda izsniegšanas.

Izglītojošo materiālu komplekts veselības aprūpes speciālistam

Izglītojošo materiālu komplektam veselības aprūpes speciālistam jāsatūr šādi elementi:

- Īss pomalidomīda apraksts un apstiprinātā indikācija,
- maksimālais parakstītās ārstēšanas ilgums saskaņā ar apstiprināto indikāciju devu režīmiem:
 - 4 nedēļas sievietēm ar reprodiktīvo potenciālu,
 - 12 nedēļas vīriešiem un sievietēm bez reprodiktīvā potenciāla,
- nepieciešamība novērst iedarbību uz augli, jo pomalidomīds ir teratogēns dzīvniekiem un paredzama pomalidomīda teratogēna iedarbība cilvēkiem,
- norādījumi par rīkošanos ar Imnovid blisteri vai kapsulu veselības aprūpes speciālistiem un aprūpētājiem,
- veselības aprūpes speciālista pienākumi attiecībā uz pomalidomīda parakstīšanu:
 - visaptverošas konsultācijas un norādījumu pacientiem nepieciešamība,
 - pārliecināties, ka pacienti ir spējīgi ievērot pomalidomīda drošas lietošanas prasības,
 - nepieciešamība izsniegt pacientiem atbilstošu izglītojošo pacienta brošūru un pacienta karti.
- Drošuma ieteikumi attiecībā uz visiem pacientiem
 - Trombocitopēnijas apraksts un ārstēšana, ietverot klīniskajos pētījumos konstatēto sastopamības rādītāju.
 - Sirds mazspējas apraksts un ārstēšana.
 - Nevajadzīgo zāļu likvidēšana.
 - Valsts vietējie īpašie pasākumi izsniedzamā pomalidomīda parakstīšanai.
- GNP apraksts un pacientu klasifikācija pēc dzimuma un reprodiktīvā potenciāla:
 - GNP īstenošanas algoritms.
 - Sieviešu ar reprodiktīvo potenciālu (SRP) noteikšana un ārsta rīcība šaubu gadījumā.
- Drošuma ieteikumi sievietēm ar reprodiktīvo potenciālu
 - Nepieciešamība izvairīties no iedarbības uz augli.
 - GNP apraksts.
 - Efektīvas kontracepcijas nepieciešamība (pat ja sievietei ir amenoreja) un efektīvas kontracepcijas noteikšana.
 - Grūtniecības testu režīms;
 - piemērotu testu ieteikums;
 - pirms ārstēšanas uzsākšanas;
 - pamatojoties uz kontracepcijas metodi ārstēšanas laikā;
 - pēc ārstēšanas beigām.
 - Nepieciešamība nekavējoties pārtraukt pomalidomīda lietošanu aizdomu gadījumā par grūtniecību.
 - Nepieciešamība nekavējoties paziņot ārstējošajam ārstam aizdomu gadījumā par grūtniecību.
- Drošuma ieteikumi vīriešiem
 - Nepieciešamība izsargāties no iedarbības uz augli.

- Nepieciešamība lietot prezervatīvus, ja dzimumattiecību partnere ir grūtniece vai SRP un nelieto kontracepciju (pat gadījumos, ja vīrietim veikta vazektomija):
 - ārstēšanas ar pomalidomīdu laikā;
 - vienu nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas.
- Vīrieši nedrīkst būt sēklas un spermas donori ārstēšanas laikā (arī devas lietošanas pārtraukumos) un 7 dienas pēc pomalidomīda lietošanas pārtraukšanas.
- Ja pomalidomīda lietošanas laikā vai neilgi pēc pomalidomīda lietošanas beigām viņa partnerei iestājas grūtniecība, viņam par to nekavējoties jāpaziņo savam ārstējošajam ārstam.
- Prasības grūtniecības gadījumā
 - Norādījumi nekavējoties pārtraukt pomalidomīda lietošanu aizdomu gadījumā par grūtniecību, ja paciente ir sieviete.
 - Nepieciešamība nosūtīt pie ārsta, kas ir specializējies vai pieredzējis teratoloģijā un tās diagnostikā, pārbaudei un konsultācijai.
 - Vietējā kontaktinformācija ziņojumiem aizdomu gadījumā par grūtniecību.
 - Grūtniecības ziņojuma veidlapa.
- Pacienta apliecinājuma veidlapa, lai nodrošinātu, ka atbilstoši dzimumam un reproduktīvajam potenciālam pacienti atbilstoši konsultēti par ārstēšanu, kontracepcijas metodēm un grūtniecības nepieļaušanu.
- Nevēlamo blakusparādību ziņojumu veidlapas.

Izglītojošās brošūras pacientiem

Jābūt 3 veidu izglītojošajām brošūrām pacientiem:

- brošūra pacientēm ar reproduktīvo potenciālu un viņu partneriem,
- brošūra pacientēm bez reproduktīvā potenciāla,
- brošūra vīriešu dzimuma pacientiem.

Visām pacientu brošūrām jāsaturs šādi elementi:

- informācija, ka pomalidomīds ir teratogēns dzīvniekiem un ka paredzama pomalidomīda teratogēna iedarbība cilvēkiem,
- informācija, ka pomalidomīds var izraisīt trombocitopēniju un tāpēc nepieciešamas regulāras asins analīzes,
- pacienta kartes apraksts un tās nepieciešamība,
- norādījumi nevajadzīgo zāļu likvidēšanai,
- norādījumi par rīkošanos ar pomalidomīdu pacientiem, aprūpētājiem un ģimenes locekļiem,
- valsts vai citi piemērojami īpaši pasākumi izsniedzamā pomalidomīda parakstīšanai,
- norādījums, ka pacients nedrīkst dot pomalidomīdu nevienai citai personai,
- norādījums, ka ārstēšanas laikā (arī devu lietošanas pārtraukumos) un 7 dienas pēc ārstēšanās beigām ar pomalidomīdu pacienti nedrīkst būt asins donori,
- norādījums, ka pacientam jāizstāsta ārstam par visām nevēlamajām blakusparādībām.

Atbilstošajā brošūrā jāsniedz arī šāda informācija:

Brošūra pacientēm ar reproduktīvo potenciālu

- Nepieciešamība izvairīties no iedarbības uz augli.
- GNP apraksts.
- Efektīvas kontracepcijas nepieciešamība un efektīvas kontracepcijas noteikšana.
- Grūtniecības testu režīms:
 - pirms ārstēšanas uzsākšanas;
 - ārstēšanas laikā (arī devu lietošanas pārtraukumos) vismaz ik pēc 4 nedēļām, izņemot gadījumus, kad ir apstiprināta olvadu sterilizācija;
 - pēc ārstēšanas beigām.
- Nepieciešamība nekavējoties pārtraukt pomalidomīda lietošanu aizdomu gadījumā par grūtniecību.
- Nepieciešamība nekavējoties sazināties ar ārstējošo ārstu aizdomu gadījumā par grūtniecību.

Brošūra vīriešu dzimuma pacientiem

- Nepieciešamība izvairīties no iedarbības uz augli.
- Nepieciešamība lietot prezervatīvus, ja dzimumattiecību partnere ir grūtniece vai SRP un nelieto kontracepciju (pat gadījumos, ja vīrietim veikta vazektomija):
 - ārstēšanas ar pomalidomīdu laikā (ietverot devu lietošanas pārtraukumus),
 - 7 dienas pēc pēdējās devas lietošanas.
- Ja viņa partnerei iestājas grūtniecība, viņam par to nekavējoties jāpaziņo savam ārstējošajam ārstam.
- Viņš nedrīkst būt sēklas un spermas donors ārstēšanas laikā (ietverot devu lietošanas pārtraukumus) un 7 dienas pēc ārstēšanas ar pomalidomīdu beigām.

Pacienta karte

Pacienta kartei ir jāsaturs šādi elementi:

- apstiprinājums, ka notikusi atbilstoša konsultācija,
- dokumentācija par reproduktīvā potenciāla statusu,
- grūtniecības testu datumi un rezultāti.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
<ul style="list-style-type: none">• Nepastarpināta pēcreģistrācijas reģistra izveide par pacientiem, kas recidivējošas un refraktāras multiplās mielomas dēļ ārstēti ar pomalidomīdu, lai pārraudzītu blakusparādību rašanās sastopamību “reālās dzīves” situācijā un lai uzraudzītu Celgene GNP ieviešanu un atbilstību, un lai kontrolētu izplatīšanas sistēmu valstī pamatojoties uz vienošanos ar attiecīgo valsts kompetento institūciju (t.i., pārraudzītu pacienta kartes aizpildīšanu).	Klīniskā pētījuma galīgais ziņojums: 2023. gada 31. augusts
<ul style="list-style-type: none">• Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES) MM-007: lai tālāk izpētītu pomalidomīda kombinācijas ar bortezomību un deksametazonu efektivitāti pieaugušu pacientu ar multiplo mielomu, kuri iepriekš saņēmuši vismaz vienu ārstēšanas shēmu, ieskaitot lenalidomīdu, ārstēšanā, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz OS galīgā analīze no 3. fāzes, randomizētā, atklātā pētījuma MM-007.	Q4 2022

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imnovid 1 mg cietās kapsulas

Pomalidomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 1 mg pomalidomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 cietās kapsulas.

21 cietā kapsula.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Iekļaujamais QR kods

www.imnovid-eu-pil.com

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

BRĪDINĀJUMS: smagu iedzimtu defektu risks. Nelietot grūtniecības vai bērna barošanas ar krūti laikā.

Jāievēro Imnovid grūtniecības nepieļaušanas programma.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles jāatdod atpakaļ farmaceitam.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/850/005 (iepakojuma lielums – 14 cietās kapsulas)
EU/1/13/850/001 (iepakojuma lielums – 21 cietā kapsula)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Imnovid 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imnovid 1 mg cietās kapsulas

Pomalidomidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb **Pharma EEIG**

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imnovid 2 mg cietās kapsulas

Pomalidomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 2 mg pomalidomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 cietās kapsulas.

21 cietā kapsula.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Iekļaujama QR kods

www.imnovid-eu-pil.com

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

BRĪDINĀJUMS: smagu iedzimtu defektu risks. Nelietot grūtniecības vai bērna barošanas ar krūti laikā.

Jāievēro Imnovid grūtniecības nepieļaušanas programma.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles jāatdod atpakaļ farmaceitam.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/850/006 (iepakojuma lielums – 14 cietās kapsulas)
EU/1/13/850/002 (iepakojuma lielums – 21 cietā kapsula)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Imnovid 2 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imnovid 2 mg cietās kapsulas

Pomalidomidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb **Pharma EEIG**

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imnovid 3 mg cietās kapsulas

Pomalidomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 3 mg pomalidomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 cietās kapsulas.

21 cietā kapsula.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Iekļaujama QR kods

www.imnovid-eu-pil.com

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

BRĪDINĀJUMS: smagu iedzimtu defektu risks. Nelietot grūtniecības vai bērna barošanas ar krūti laikā.

Jāievēro Imnovid grūtniecības nepieļaušanas programma.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles jāatdod atpakaļ farmaceitam.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/850/007 (iepakojuma lielums – 14 cietās kapsulas)
EU/1/13/850/003 (iepakojuma lielums – 21 cietā kapsula)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Imnovid 3 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imnovid 3 mg cietās kapsulas

Pomalidomidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb **Pharma EEIG**

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imnovid 4 mg cietās kapsulas

Pomalidomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 4 mg pomalidomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 cietās kapsulas.

21 cietā kapsula.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Iekļaujamais QR kods

www.imnovid-eu-pil.com

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

BRĪDINĀJUMS: smagu iedzimtu defektu risks. Nelietot grūtniecības vai bērna barošanas ar krūti laikā.

Jāievēro Imnovid grūtniecības nepieļaušanas programma.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles jāatdod atpakaļ farmaceitam.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/850/008 (iepakojuma lielums – 14 cietās kapsulas)
EU/1/13/850/004 (iepakojuma lielums – 21 cietā kapsula)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Imnovid 4 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imnovid 4 mg cietās kapsulas

Pomalidomidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb **Pharma EEIG**

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Imnovid 1 mg cietās kapsulas

Imnovid 2 mg cietās kapsulas

Imnovid 3 mg cietās kapsulas

Imnovid 4 mg cietās kapsulas

Pomalidomidum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Paredzams, ka Innovid izraisa smagus iedzimtus defektus un var izraisīt vēl nedzimuša bērna nāvi.

- Nelietojiet šīs zāles, ja esat grūtniece vai Jums varētu būt grūtniecība.
- Jums jāievēro šajā instrukcijā aprakstītie ieteikumi par kontracepciju.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.
- Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Innovid un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Innovid lietošanas
3. Kā lietot Innovid
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Innovid
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Innovid un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Innovid

Imnovid satur aktīvo vielu pomalidomīdu. Šīs zāles ir radniecīgas talidomīdam un pieder zāļu grupai, kas ietekmē imūno sistēmu (organisma dabisko aizsargsistēmu).

Kādam nolūkam lieto Innovid

Imnovid lieto, lai pieaugušajiem ārstētu vēža veidu, ko sauc par multiplo mielomu.

Imnovid lieto kopā ar:

- **divām citām zālēm**, ko sauc par bortezomību (ķīmijterapijas zāļu veids) un deksametazonu (pretiiekaisuma zāles), cilvēkiem, kuri saņēmuši vismaz vienu citu ārstēšanu, ieskaitot lenalidomīdu,

vai

- **vienām citām zālēm**, ko sauc par deksametazonu, cilvēkiem, kuriem mieloma pasliktinājusies, neraugoties uz vismaz divu citu ārstēšanu saņemšanu, ieskaitot lenalidomīdu un bortezomību.

Kas ir multiplā mieloma

Multiplā mieloma ir asins vēža veids, kas skar noteikta veida baltās asins šūnas (ko sauc par plazmas šūnām). Šīs šūnas nekontrolēti aug un uzkrājas kaulu smadzenēs. Tas izraisa bojājumus kaulos un nierēs.

Multiplu mielomu parasti nevar izārstēt. Tomēr ārstēšana var mazināt slimības pazīmes un simptomus vai likt tiem uz kādu laiku izzust. Ja tā notiek, to sauc par atbildes reakciju.

Kā Imnovid darbojas

Imnovid darbojas vairākos atšķirīgos veidos:

- pārtraucot mielomas šūnu attīstību;
- stimulējot imūno sistēmu uzbrukt vēža šūnām;
- pārtraucot asinsvadu veidošanos, kuri apgādā vēža šūnas.

Ēģuvums no Imnovid lietošanas kopā ar bortežomību un deksametazonu

Ja Imnovid lieto kopā ar bortežomību un deksametazonu cilvēkiem, kuri saņēmuši vismaz vienu citu ārstēšanu, tas var apturēt multiplās mielomas pasliktināšanos:

- caurmērā Imnovid, lietojot kopā ar bortežomību un deksametazonu, aptur multiplās mielomas atgriešanos līdz 11 mēnešiem, salīdzinot ar 7 mēnešiem tiem pacientiem, kuri lieto tikai bortežomību un deksametazonu.

Ēģuvums no Imnovid lietošanas kopā ar deksametazonu

Ja Imnovid lieto kopā ar deksametazonu cilvēkiem, kuri saņēmuši vismaz divas citas ārstēšanas, tas var apturēt multiplās mielomas pasliktināšanos:

- caurmērā Imnovid, lietojot kopā ar deksametazonu, aptur multiplās mielomas atgriešanos līdz 4 mēnešiem, salīdzinot ar 2 mēnešiem tiem pacientiem, kuri lieto tikai deksametazonu.

2. Kas Jums jāzina pirms Imnovid lietošanas

Nelietojiet Imnovid šādos gadījumos:

- ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, jo **paredzama Imnovid kaitīga iedarbība uz vēl nedzimušu bērnu** (vīriešiem un sievietēm, kas lieto šīs zāles, tālāk tekstā jāizlasa sadaļa “Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti – informācija sievietēm un vīriešiem”);
- ja Jums var būt grūtniecība, ja vien Jūs neievērojat visus nepieciešamos pasākumus, lai izsargātos no grūtniecības (skatīt sadaļu “Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti – informācija sievietēm un vīriešiem”). Ja Jums var būt grūtniecība, katrā zāļu parakstīšanas reizē Jūsu ārsts atzīmēs, ka ir veikti visi nepieciešamie pasākumi, un Jūs saņemsiet tam apstiprinājumu;
- ja Jums ir alerģija pret pomalidomīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka Jums var būt alerģija, konsultējieties ar ārstu.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no šiem nosacījumiem attiecas uz Jums, pirms Imnovid lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Imnovid lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums jau iepriekš veidojušies asins recekļi. Ārstēšanās laikā ar Imnovid ir paaugstināts asins recekļu veidošanās risks vēnās un artērijās. Ārsts var ieteikt Jums papildu ārstēšanos (piemēram, varfarīnu) vai samazināt Imnovid devu, lai mazinātu asins recekļu veidošanās iespējamību;
- Jums iepriekš, lietojot radniecīgas zāles, ko sauc par talidomīdu vai lenalidomīdu, bijusi alerģiska reakcija, piemēram, izsitumi, nieze, pietūkums, reibonis vai apgrūtināta elpošana;
- Jums ir bijusi sirdslēkme, ir sirds mazspēja, ir apgrūtināta elpošana vai ja Jūs smēķējat, Jums ir augsts asinsspiediens vai augsts holesterīna līmenis;

- Jums ir liels kopējais audzēju skaits visā ķermenī, tajā skaitā kaulu smadzenēs. Tas var izraisīt stāvokli, kad audzēji sabrūk un izraisa neparastu ķīmisko vielu koncentrāciju asinīs, kas var izraisīt nieru mazspēju. Jums var būt arī nevienmērīga sirdsdarbība. Šādu stāvokli sauc par audzēja sabrukšanas sindromu;
- Jums ir vai ir bijusi neiropātija (nervu sistēmas bojājums, kas izraisa tirpšanu vai sāpes plaukstās vai pēdās);
- Jums ir vai ir bijusi B hepatīta infekcija. Pacientiem, kas ir vīrusa nēsātāji, ārstēšana ar Imnovid var izraisīt atkārtotu B hepatīta aktivizēšanos, radot infekcijas atkārtēšanos. Jūsu ārstam jāpārbauda, vai Jums kādreiz nav bijusi B hepatīta infekcija.
- Jums ir vai ir bijusi jebkuru šādu simptomu kombinācija: izsitumi uz sejas vai plaši izsitumi, ādas apsārtums, stiprs drudzis, gripai līdzīgi simptomi, palielināti limfmezgli (pazīmes smagai ādas reakcijai, ko sauc par zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*DRESS*) vai zāļu hipersensitivitātes sindroms, toksiska epidermas nekrolīze (*TEN*) vai Stīvensa-Džonsona sindroms (*SJS*). Skatīt arī 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”.

Svarīgi atzīmēt, ka pacientiem ar multiplo mielomu, kurus ārstē ar pomalidomīdu, var attīstīties citi vēža veidi, tāpēc ārstam, parakstot Jums šīs zāles, rūpīgi jānovērtē ieguvums un risks.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja jebkurā brīdī ārstēšanas laikā vai pēc tās Jums rodas tālāk minētais: redze ir neskaidra, pazūd vai dubultojas, rodas grūtības runāt, vājums rokā vai kājā, izmaiņas gaitā vai nespēja noturēt līdzsvaru, nepārejošs nejutīgums, samazināta jutība vai jutības zudums, atmiņas zudums vai apjukums. Tie visi var būt simptomi nopietnai un potenciāli nāvējošai galvas smadzeņu slimībai, ko sauc par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (*PML*). Ja Jums šādi simptomi bija pirms ārstēšanas ar *Imnovid*, pastāstiet ārstam par jebkādam šo simptomu izmaiņām.

Ārstēšanas beigās visas neizlietotās kapsulas jāatdod farmaceitam.

Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti – informācija sievietēm un vīriešiem

Jāievēro tālāk minētais atbilstoši *Imnovid* grūtniecības nepieļaušanas programmā noteiktajam. Sievietēm, kas lieto *Imnovid*, nedrīkst iestāties grūtniecība, bet vīrieši, kas lieto šīs zāles, nedrīkst apaugļot sievietes. Tas ir tāpēc, ka paredzams, ka pomalidomīds kaitē vēl nedzimušam bērnam. Jums un Jūsu partnerim/partneri šo zāļu lietošanas laikā jāizmanto efektīvas kontracepcijas metodes.

Sievietes

Nelietojiet *Imnovid*, ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību. Tas ir tāpēc, ka paredzams, ka šīs zāles kaitē vēl nedzimušam bērnam. Pirms ārstēšanas uzsākšanas pastāstiet ārstam, ja Jums var iestāties grūtniecība, pat ja Jums tas šķiet maz ticams.

Ja Jums var būt grūtniecība:

- Jums jālieto efektīvas kontracepcijas metodes 4 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas, visā ārstēšanas laikā un 4 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Konsultējieties ar ārstu par Jums atbilstošāko kontracepcijas metodi;
- katrā zāļu parakstīšanas reizē Jūsu ārsts nodrošinās, ka Jūs izprotat veicamos nepieciešamos pasākumus, lai nepieļautu grūtniecību;
- ārsts noorganizēs grūtniecības noteikšanas testus pirms ārstēšanas, ik pēc 4 nedēļām ārstēšanas laikā un 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām.

Ja, neraugoties uz grūtniecības nepieļaušanas pasākumiem, Jums iestājas grūtniecība:

- Jums tūlīt jāpārtrauc ārstēšanās un nekavējoties jākonsultējas ar ārstu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai *Imnovid* nokļūst cilvēka krūts pienā. Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti. Ārsts Jums dos padomu, vai bērna barošana ar krūti jāpārtrauc, vai to var turpināt.

Vīrieši

Imnovid nokļūst vīrieša spermā.

- Ja Jūsu partnere ir grūtniece vai viņai var būt grūtniecība, Jums jālieto prezervatīvi visā ārstēšanas laikā un 7 dienas pēc ārstēšanas beigām.
- Ja Jūsu partnerei grūtniecība iestājas laikā, kamēr Jūs lietojat Imnovid, nekavējoties izstāstiet to ārstam. Arī Jūsu partnerei tas nekavējoties jāizstāsta savam ārstam.

Jūs nedrīkstat būt sēklas vai spermas donors ārstēšanas laikā un 7 dienas pēc ārstēšanas beigām.

Asins nodošana un asins analīzes

Jūs nedrīkstat būt asins donors ārstēšanas laikā un 7 dienas pēc ārstēšanas beigām.

Pirms ārstēšanas ar Imnovid un tās laikā Jums regulāri veiks asins analīzes. Tas ir tāpēc, ka šīs zāles var izraisīt asins šūnu, kuras palīdz cīnīties ar infekciju (baltās šūnas), un šūnu, kuras palīdz apturēt asiņošanu (trombocīti), skaita samazināšanos.

Ārsts lūgs Jūs veikt asins analīzes:

- pirms ārstēšanas,
- katru nedēļu pirmajās 8 ārstēšanas nedēļās,
- pēc tam vismaz vienu reizi mēnesī, kamēr vien lietosiet Imnovid.

Atbilstoši šo testu rezultātiem ārsts var mainīt Imnovid devu vai pārtraukt ārstēšanu. Arī Jūsu vispārējā veselības stāvokļa dēļ ārsts var mainīt devu vai pārtraukt ārstēšanu.

Bērni un pusaudži

Imnovid nav ieteicams lietot bērniem un jauniešiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Imnovid

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas jādara tāpēc, ka Imnovid var ietekmēt citu zāļu darbības veidu. Arī dažas citas zāles var ietekmēt Imnovid darbības veidu.

Īpaši pirms Imnovid lietošanas pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- dažus pretsēnīšu līdzekļus, piemēram, ketokonazolu;
- dažas antibiotikas (piemēram, ciprofloksacīnu, enoksacīnu);
- noteiktus antidepresantus, piemēram, fluvoksamīnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažiem cilvēkiem Imnovid lietošanas laikā var būt nogurums, reibonis, samaņas zudums, apjukums vai samazināta modrība. Ja tā notiek ar Jums, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet iekārtas vai mehānismus.

Imnovid satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā kapsulā, tāpēc tās uzskata par būtībā nātriju nesaturošām.

3. Kā lietot Imnovid

Imnovid Jums jāsaņem no ārsta, kuram ir pieredze multiplās mielomas ārstēšanā.

Vienmēr lietojiet savas zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Kad lietot Imnovid kopā ar citām zālēm

Imnovid kopā ar bortezomību un deksametazonu

- Lai iegūtu sīkāku informāciju par bortezomība un deksametazona lietošanu un iedarbību, skatiet to lietošanas instrukcijas.
- Imnovid, bortezomību un deksametazonu lieto ārstēšanas ciklu veidā. Katrs cikls ilgst 21 dienu (3 nedēļas).
- Informāciju par to, ko lietot katrā 3 nedēļu cikla dienā, skatīt zemāk tabulā:
 - katru dienu atrodi tabulā pareizo dienu, lai redzētu, kuras zāles jālieto;
 - dažās dienās Jums jālieto visas 3 zāles, dažās dienās tikai 2 vai 1 zāles, dažās dienās vispār nekas.

IMN: Imnovid; **BOR:** bortezomibs; **DEX:** deksametazons

No 1. līdz 8. ciklam

Diena	Zāļu nosaukums		
	IMN	BOR	DEX
1.	√	√	√
2.	√		√
3.	√		
4.	√	√	√
5.	√		√
6.	√		
7.	√		
8.	√	√	√
9.	√		√
10.	√		
11.	√	√	√
12.	√		√
13.	√		
14.	√		
15.			
16.			
17.			
18.			
19.			
20.			
21.			

Sākot no 9. cikla

Diena	Zāļu nosaukums		
	IMN	BOR	DEX
1.	√	√	√
2.	√		√
3.	√		
4.	√		
5.	√		
6.	√		
7.	√		
8.	√	√	√
9.	√		√
10.	√		
11.	√		
12.	√		
13.	√		
14.	√		
15.			
16.			
17.			
18.			
19.			
20.			
21.			

- Pēc katra 3 nedēļu cikla pabeigšanas sāciet jaunu ciklu.

Imnovid tikai ar deksametazonu

- Lai iegūtu sīkāku informāciju par deksametazona lietošanu un iedarbību, skatiet tā lietošanas instrukciju.

Imnovid un deksametazonu lieto ārstēšanas ciklu veidā. Katrs cikls ilgst 28 dienas (4 nedēļas).

- Informāciju par to, ko lietot katrā 4 nedēļu cikla dienā, skatīt zemāk tabulā:
 - katru dienu atrodi tabulā pareizo dienu, lai redzētu, kuras zāles jālieto;
 - dažās dienās Jums jālieto abas zāles, dažās dienās tikai 1 zāles, dažās dienās vispār nekas.

IMN: Imnovid; **DEX:** deksametazons

Diena	Zāļu nosaukums	
	IMN	DEX
1.	√	√
2.	√	
3.	√	
4.	√	
5.	√	
6.	√	
7.	√	
8.	√	√
9.	√	
10.	√	
11.	√	
12.	√	
13.	√	
14.	√	
15.	√	√
16.	√	
17.	√	
18.	√	
19.	√	
20.	√	
21.	√	
22.		√
23.		
24.		
25.		
26.		
27.		
28.		

- Pēc katra 4 nedēļu cikla pabeigšanas sāciet jaunu ciklu.

Cik daudz Imnovid lietot ar citām zālēm

Imnovid kopā ar bortezomibu un deksametazonu

- Imnovid ieteicamā sākuma deva ir 4 mg dienā.
- Bortezomiba ieteicamo sākuma devu noteiks ārsts, pamatojoties uz Jūsu augumu un ķermeņa masu ($1,3 \text{ mg/m}^2$ ķermeņa virsmas laukuma).
- Deksametazona ieteicamā sākuma deva ir 20 mg dienā. Taču ja Jūs esat vecāks par 75 gadiem, ieteicamā sākuma deva ir 10 mg dienā.

Imnovid tikai ar deksametazonu

- Ieteicamā Imnovid deva ir 4 mg dienā.
- Deksametazona ieteicamā sākuma deva ir 40 mg dienā.
- Taču, ja Jūs esat vecāks par 75 gadiem, ieteicamā sākuma deva ir 20 mg dienā.

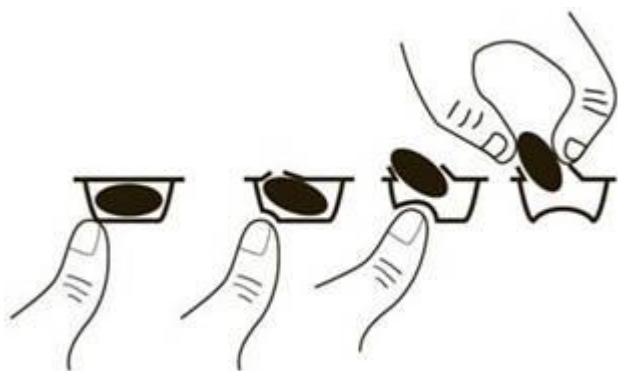
Pamatojoties uz Jūsu asins analīžu rezultātiem, vispārējo stāvokli, citām zālēm, kuras Jūs varētu lietot (piemēram, ciprofloksacīnu, enoksacīnu un fluvoksamīnu), un, ja ārstēšana izraisījusi blakusparādības (īpaši izsitumus vai pietūkumu), ārstam, iespējams, būs jāsamazina Imnovid, bortezomiba vai deksametazona deva vai jāpārtrauc ārstēšana ar vienu vai vairākām no šīm zālēm.

Ja Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi, kamēr lietosiet šīs zāles, ārsts ļoti rūpīgi kontrolēs Jūsu stāvokli.

Kā lietot Imnovid

- Kapsulas nedrīkst lauzt, atvērt vai sakošļāt. Ja pulveris no salauztas Imnovid kapsulas nokļūst uz ādas, ādu nekavējoties rūpīgi nomazgājiet ar ziepēm un ūdeni.
- Rīkojoties ar blisteri vai kapsulu, veselības aprūpes speciālistiem, aprūpētājiem un ģimenes locekļiem jāvalkā vienreizlietojami cimdi. Pēc tam cimdi uzmanīgi jānovelk, lai nepieļautu iedarbību uz ādas, jāievieto noslēdzamā polietilēna maisā un jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Pēc tam rokas rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Grūtnieces vai sievietes, kurām ir aizdomas, ka viņām varētu būt grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar blisteri vai kapsulu.
- Kapsulas norijiet veselas, ieteicams, uzdzerot ūdeni.
- Kapsulas var lietot vai nu kopā ar uzturu, vai arī tukšā dūšā.
- Imnovid lietojiet katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā.

Lai kapsulu izņemtu no blistera, uzspiediet tikai uz kapsulas viena gala, lai to izspiestu cauri folijai. Nespiediet kapsulas centrā, jo tā to var salauzt.



Ārsts Jums ieteiks, kā un kad lietot Imnovid, ja Jums ir nieru darbības traucējumi un Jūsu ārstēšanā izmanto dialīzi.

Ārstēšanas ar Imnovid ilgums

Jums jāturpina ārstēšanas ciklu, līdz ārsts liks tos pārtraukt.

Ja esat lietojis Imnovid vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Imnovid vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Imnovid

Ja kādu dienu, kad tas jādara, esat aizmirsis lietot Imnovid, lietojiet nākamo kapsulu nākamajā dienā kā parasti. Nepalieliniet lietojamo kapsulu skaitu, lai aizvietotu iepriekšējā dienā izlaisto Imnovid devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Pārtrauciet lietot Imnovid un nekavējoties dodieties pie ārsta, ja Jūs novērojat kādu no šādām nopietnajām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska ārstēšana:

- drudzis, drebuļi, sāpes kaklā, klepus, čūlas mutē vai kādas citas infekcijas pazīmes (balto asins šūnu, kas cīnās ar infekciju, mazāka skaita dēļ);
- asiņošana vai asinsizplūdums bez iemesla, ieskaitot deguna asiņošanu un zarnu vai kuņģa asiņošanu (ietekmes uz asins šūnām, ko sauc par trombocītiem, dēļ);
- ātra elpošana, ātrs pulss, drudzis un drebuļi, ļoti maza urīna daudzuma izvadīšana vai tā nav, slikta dūša un vemšana, apjukums, bezsamaņa (asiņu infekcijas, ko sauc par sepsi vai septisko šoku, dēļ);
- smaga, pastāvīga vai asiņaina caureja (iespējams, ar sāpēm vēderā vai drudzi), ko izraisa baktērijas, kuras sauc par *Clostridium difficile*;
- sāpes krūtīs vai sāpes un pietūkums kājās, īpaši apakšstilbos vai lielos (ko izraisa asins recekļi);
- elpas trūkums (ko izraisa smaga krūškurvja infekcija, plaušu iekaisums, sirds mazspēja vai asins receklis);
- sejas, lūpu, mēles un rīkles tūska, kuras dēļ ir grūti elpot (nopietnu alerģisku reakciju veidu, ko sauc par angioedēmu un anafilaktisku reakciju, dēļ);
- noteikti ādas vēža veidi (plakano šūnu karcinoma un bazālo šūnu karcinoma), kas var izmainīt ādas izskatu vai izraisīt veidojumus uz tās. Ja Imnovid lietošanas laikā pamanāt ādas izmaiņas, pēc iespējas ātrāk pastāstiet to ārstam;
- B hepatīta infekcijas atkārtotāšanās, kas var izraisīt ādas un acu dzelti, tumši brūnas krāsas urīnu, sāpes vēdera labajā pusē, drudzi un sliktu dūšu vai vemšanu. Ja pamanāt kādu no šiem simptomiem, nekavējoties pastāstiet to ārstam;
- plaši izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra, palielināti limfmezgli un citu ķermeņa orgānu iesaiste (zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, kas ir pazīstama arī kā *DRESS* jeb paaugstinātas jutības pret zālēm sindroms, toksiska epidermas nekrolīze vai Stīvensa-Džonsona sindroms). Pārtrauciet lietot pomalidomīdu, ja Jums attīstās šie simptomi, un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai meklējiet medicīnisku palīdzību. Skatīt arī 2. punktu.

Pārtrauciet lietot Imnovid un nekavējoties dodieties pie ārsta, ja Jūs novērojat kādu no augstāk minētajām nopietnajām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska ārstēšana.

Citas blakusparādības

Ļoti biežas (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- elpas trūkums (aizdusa);
- plaušu infekcijas (pneimoniya un bronhīts);
- deguna, sinusu un kakla infekcijas, ko izraisījušas baktērijas vai vīrusi;
- mazs sarkano asins šūnu skaits, kas var izraisīt anēmiju, kuras sekas ir nogurums un nespēks;
- zems kālija līmenis asinīs (hipokaliēmija), kas var izraisīt nespēku, muskuļu krampjus, sāpes muskuļos, sirdsklauves, tirpšanu vai nejutīgumu, aizdusu, garastāvokļa izmaiņas;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- ēstgribas zudums;
- aizcietējums, caureja vai slikta dūša;
- vemšana;
- enerģijas trūkums;
- apgrūtināta iemigšana vai palikšana miega stāvoklī;
- reibonis, trīce;
- muskuļu krampji, muskuļu vājums;
- kaulu sāpes, sāpes mugurā;

- nejutīgums, tirpšanas vai dedzināšanas sajūta ādā, sāpes plaukstās vai pēdās (perifēriskā sensorā neiropātija);
- vispārēja tūska, ieskaitot roku vai kāju tūsku.

Biežas (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- kritieni;
- asiņošana galvaskausā;
- pasliktināta spēja kustināt vai sajūst (jutīgums) plaukstas, rokas, pēdas un kājas nerva bojājuma dēļ (perifēriskā sensomotoriskā neiropātija);
- nejutīgums, nieze un ādas notirpums (parestēzija);
- griešanās sajūta galvā, kuras dēļ ir grūti piecelties un normāli kustēties;
- šķidrums izraisīts pietūkums;
- nātrene (urtikārija);
- izsitumi;
- ādas nieze;
- jostas roze;
- ātra un neregulāra sirdsdarbība (priekškambaru mirgošana);
- sirdslēkme (sāpes krūtīs, kas izplatās uz rokām, kaklu, žokli, svīšanas sajūta un elpas trūkums, slikta pašsajūta vai vemšana);
- sāpes krūtīs, krūškurvja infekcija;
- paaugstināts asinsspiediens;
- vienlaicīga eritrocītu, leikocītu un trombocītu skaita samazināšanās (pancitopēnija), kā dēļ Jums vieglāk sāksies asiņošana un veidosies zilumi. Varat just nogurumu, vājumu un elpas trūkumu, un Jums ir lielāka iespēja saslimt ar infekcijas slimībām;
- samazināts limfocītu (leikocītu viena veida) skaits, ko bieži izraisa infekcija (limfopēnija);
- zems magnija līmenis asinīs (hipomagniemija), kas var izraisīt nogurumu, vispārēju vājumu, muskuļu krampjus, uzbudināmību, kā arī zemu kalcija līmeni asinīs (hipokalciēmija), kas var izraisīt nejutīgumu un/vai plaukstu, pēdu vai lūpu tirpšanu, muskuļu krampjus, muskuļu vājumu, reiboni, apjukumu;
- zems fosfāta līmenis asinīs (hipofosfatēmija), kas var izraisīt muskuļu vājumu un uzbudināmību vai apjukumu;
- augsts kalcija līmenis asinīs (hiperkalciēmija), kas var izraisīt refleksu palēnināšanos un skeleta muskuļu vājumu;
- augsts kālija līmenis asinīs, kas var izraisīt patoloģisku sirdsdarbību;
- zems nātrija līmenis asinīs, kas var izraisīt nogurumu un apjukumu, muskuļu raustīšanos, krampju lēkmes (epilepsijas lēkmes) vai komu;
- augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt artrīta veidu, ko sauc par podagru;
- zems asinsspiediens, kas var izraisīt reiboni vai samaņas zudumu;
- gripai līdzīgi simptomi (gripa);
- sāpes mutē vai sausa mute;
- garšas izmaiņas;
- sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās;
- apjukums;
- nomāktība (nomākts garastāvoklis);
- apziņas zudums, samaņas zudums;
- acs apduļķošanās (katarakta);
- nieru bojājums;
- nespēja izvadīt urīnu;
- novirzes aknu funkcionālo testu rezultātos;
- urīnceļu infekcija, kas var izraisīt dedzinošu sajūtu urinējot vai biežāku vajadzību urinēt;
- sāpes iegurnī;
- ķermeņa masas samazināšanās.

Retākas (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- trieka (insults);
- aknu iekaisums (hepatīts), kas var izraisīt ādas niezi, ādas un acu baltumu dzelti (dzeltenā kaite), bālas nokrāsas izkārnījumus, tumšas nokrāsas urīnu un sāpes vēderā;
- vēža šūnu sabrukšana, kas izraisa toksisku savienojumu izdalīšanos asinsritē (audzēja sabrukšanas sindroms). Tas var izraisīt nieru darbības traucējumus;
- samazināta vairogdziedzera aktivitāte, kas var izraisīt tādus simptomus kā nogurums, letarģija, muskuļu vājums, lēna sirdsdarbība, ķermeņa masas pieaugums.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- Norobežota orgāna transplantāta (piemēram, sirds vai aknu) atgrūšana.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Imnovid

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet Imnovid, ja pamanāt zāļu iepakojuma bojājumu vai atvēršanas pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Ārstēšanas beigās neizlietotās zāles jāatdod atpakaļ farmaceitam. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Imnovid satur

- Aktīvā viela ir pomalidomīds.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts (E421), ciete, preželatinizēta, un nātrija stearilfumarāts.

Imnovid 1 mg cietā kapsula.

- Katra kapsula satur 1 mg pomalidomīda.
- Kapsulas apvalks satur: želatīnu, titāna dioksīdu (E171), indigotīnu (E132) un dzeltenu dzelzs oksīdu (E172), un balto un melno tinti.
- Drukas tinte satur: šellaku, titāna dioksīdu (E171), simetikonu, propilēnglikolu (E1520) un amonija hidroksīdu (E527) (baltā tinte); šellaku, melno dzelzs oksīdu (E172), propilēnglikolu (E1520) un amonija hidroksīdu (E527) (melnā tinte).

Imnovid 2 mg cietā kapsula.

- Katra kapsula satur 2 mg pomalidomīda.
- Kapsulas apvalks satur: želatīnu, titāna dioksīdu (E171), indigotīnu (E132), dzeltenu dzelzs oksīdu (E172), eritrozīnu (E127) un balto tinti.
- Drukas tinte satur: balto tinti – šellaku, titāna dioksīdu (E171), simetikonu, propilēnglikolu (E1520) un amonija hidroksīdu (E527).

Imnovid 3 mg cietā kapsula.

- Katra kapsula satur 3 mg pomalidomīda.
- Kapsulas apvalks satur: želatīnu, titāna dioksīdu (E171), indigotīnu (E132), dzeltenu dzelzs oksīdu (E172) un balto tinti.
- Drukas tinte satur: balto tinti – šellaku, titāna dioksīdu (E171), simetikonu, propilēnglikolu (E1520) un amonija hidroksīdu (E527).

Imnovid 4 mg cietā kapsula.

- Katra kapsula satur 4 mg pomalidomīda.
- Kapsulas apvalks satur: želatīnu, titāna dioksīdu (E171), indigotīnu (E132), briljantzilo FCF (E133) un balto tinti.
- Drukas tinte satur: balto tinti – šellaku, titāna dioksīdu (E171), simetikonu, propilēnglikolu (E1520) un amonija hidroksīdu (E527).

Imnovid ārējais izskats un iepakojums

Imnovid 1 mg cietās kapsulas: tumši zils, necaurspīdīgs vāciņš un dzeltens, necaurspīdīgs korpuss ar uzrakstu “POML 1 mg”.

Imnovid 2 mg cietās kapsulas: tumši zils, necaurspīdīgs vāciņš un oranžs, necaurspīdīgs korpuss ar uzrakstu “POML 2 mg”.

Imnovid 3 mg cietās kapsulas: tumši zils, necaurspīdīgs vāciņš un zaļš, necaurspīdīgs korpuss ar uzrakstu “POML 3 mg”.

Imnovid 4 mg cietās kapsulas: tumši zils, necaurspīdīgs vāciņš un zils, necaurspīdīgs korpuss ar uzrakstu “POML 4 mg”.

Katrā iepakojumā ir 14 kapsulas vai 21 kapsula. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka un atjaunināta informācija par šīm zālēm ir pieejama, ar viedtālruni noskenējot QR kodu uz ārējā iepakojuma. Tā pati informācija ir pieejama arī tīmekļa vietnē: www.imnovid-eu-pil.com.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par pomalidomīda PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā literatūrā un spontānos ziņojumos pieejamos datus par norobežoto orgānu transplantātu atgrūšanu, atsevišķos gadījumos ietverot ciešu saistību laikā, kā arī ņemot vērā ticamu darbības mehānismu, *PRAC* ziņotājs uzskata, ka pastāv cēloņsakarība starp pomalidomīdu un norobežoto orgānu transplantātu atgrūšanu. *PRAC* ziņotājs secināja, ka ir jāveic attiecīgi grozījumi informācijā par zālēm, kas satur pomalidomīdu.

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par pomalidomīdu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu pomalidomīdu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.