

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imnovid 1 mg kapsuli ibsin  
Imnovid 2 mg kapsuli ibsin  
Imnovid 3 mg kapsuli ibsin  
Imnovid 4 mg kapsuli ibsin

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### Imnovid 1 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 1 mg ta' pomalidomide.

### Imnovid 2 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 2 mg ta' pomalidomide.

### Imnovid 3 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 3 mg ta' pomalidomide.

### Imnovid 4 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 4 mg ta' pomalidomide.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa

### Imnovid 1 mg kapsuli ibsin

Għatu opak blu skur u korp opak isfar, stampat b'"POML" b'linka bajda u "1 mg" b'linka sewda, kapsula iebsa tal-ġelatina daqs 4.

### Imnovid 2 mg kapsuli ibsin

Għatu opak blu skur u korp opak orangjo, stampat b'"POML 2 mg" b'linka bajda, kapsula iebsa tal-ġelatina daqs 2.

### Imnovid 3 mg kapsuli ibsin

Għatu opak blu skur u korp opak aħdar, stampat b'"POML 3 mg" b'linka bajda, kapsula iebsa tal-ġelatina daqs 2.

### Imnovid 4 mg kapsuli ibsin

Għatu opak blu skur u korp opak blu, stampat b'"POML 4 mg" b'linka bajda, kapsula iebsa tal-ġelatina daqs 2.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Imnovid flimkien ma' bortezomib u dexamethasone huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b' majeloma multipla li rċievew mill-inqas kors wieħed ta' kura fil-passat li jinkludi lenalidomide.

Imnovid flimkien ma' dexamethasone huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b' majeloma multipla li rkadiet u refrattorja li rċievew mill-inqas żewġ korsijiet ta' kura fil-passat, li jinkludu kemm lenalidomide u bortezomib, u li wrew progressjoni tal-marda fl-aħħar terapija.

### 4.2 Pozoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Il-kura trid timbda u tkun immonitorjata taħt is-supervizjoni ta' tobba b' esperjenza fl-immaniġġjar ta' majeloma multipla.

Id-dożaġġ jitkompla jew jinbidel skont ir-rizultati kliniċi u tal-laboratorju (ara sezzjoni 4.4).

#### Pozoloġija

- *Pomalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone*

Id-doża tal-bidu rrakkomandata ta' Imnovid hi 4 mg tittiehed mill-halq darba kuljum f' Jiem 1 sa 14 ta' ċikli ripetuti ta' 21 jum.

Pomalidomide jinghata flimkien ma' bortezomib u dexamethasone, kif jidher f' Tabella 1. Id-doża tal-bidu rrakkomandata ta' bortezomib hi 1.3 mg/m<sup>2</sup> għal ġol-vini jew taħt il-ġilda darba kuljum, fil-jiem li jidhru f' Tabella 1. Id-doża rrakkomandata ta' dexamethasone hi 20 mg tittiehed mill-halq darba kuljum, fil-jiem li jidhru f' Tabella 1.

Il-kura b' pomalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone għandha tinghata sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

**Tabella 1. L-iskeda tad-dożaġġ rrakkomandata għal Imnovid flimkien ma' bortezomib u dexamethasone**

Ċiklu 1-8	Jum (taċ-ċiklu ta' 21 jum)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomide (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•								
Bortezomib (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	•			•				•			•										
Dexamethasone (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									

Minn Ċiklu 9 'il quddiem	Jum (taċ-ċiklu ta' 21 jum)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomide (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•								
Bortezomib (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	•							•													
Dexamethasone (20 mg) *	•	•						•	•												

\* Għal pazjenti li għandhom > 75 sena, ara Popolazzjonijiet speċjali.

#### Tibdil jew interruzzjoni tad-doża ta' pomalidomide

Biex tibda ċiklu ġdid ta' pomalidomide, l-għadd tan-newtrofili jrid ikun ta'  $\geq 1 \times 10^9/l$  u l-għadd tal-plejtlits jrid ikun ta'  $\geq 50 \times 10^9/l$ .

Istruzzjonijiet dwar interruzzjonijiet jew tnaqqis fid-doża għal reazzjonijiet avversi relatati ma' pomalidomide qed jintwerew fil-qosor fit-Tabella 2 u l-livelli tad-doża huma ddefiniti fit-Tabella 3 hawn taht:

**Tabella 2. Istruzzjonijiet għat-tibdil fid-doża ta' pomalidomide<sup>∞</sup>**

<b>Tossiċità</b>	<b>Tibdil fid-doża</b>
<b><u>Newtrogenija*</u></b> ANC** < 0.5 x 10 <sup>9</sup> /l jew newtrogenija bid-deni (deni ta' ≥38.5°C u ANC ta' < 1 x 10 <sup>9</sup> /l)	Interrompi l-kura b' pomalidomide għall-bqija taċ-ċiklu. Segwi CBC*** kull gimgħa.
ANC jerga' lura għal ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l	Kompli l-kura b' pomalidomide b' livell wiehed tad-doża inqas mid-doża ta' qabel.
Għal kull nuqqas sussegwenti ta' < 0.5 x 10 <sup>9</sup> /l	Interrompi l-kura b' pomalidomide.
ANC jerga' lura għal ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l	Kompli l-kura b' pomalidomide b' livell wiehed tad-doża inqas mid-doża ta' qabel.
<b><u>Tromboċitopenija</u></b> Għadd tal-plejtlits ta' < 25 x 10 <sup>9</sup> /l	Interrompi l-kura b' pomalidomide għall-bqija taċ-ċiklu. Segwi CBC*** kull gimgħa.
Għadd tal-plejtlits jerga' lura għal ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Kompli l-kura b' pomalidomide b' livell wiehed tad-doża inqas mid-doża ta' qabel.
Għal kull nuqqas sussegwenti ta' < 25 x 10 <sup>9</sup> /l	Interrompi l-kura b' pomalidomide.
Għadd tal-plejtlits jerga' lura għal ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Kompli l-kura b' pomalidomide b' livell wiehed tad-doża inqas mid-doża ta' qabel.
<b><u>Raxx</u></b> Raxx = Grad 2-3	Ikkunsidra l-interruzzjoni jew it-twaqqif tal-kura b' pomalidomide.
Raxx = Grad 4 jew jirilgħu l-infafet (inklużi angjoedema, raxx bil-qxur jew bl-infafet, jew jekk is-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS, Stevens-Johnson syndrome), Nekrolisi Epidermali Tossika (TEN, Toxic Epidermal Necrolysis) jew Reazzjoni tal-Mediċina b' Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ikunu ssuspettati)	Waqqaf il-kura b' mod permanenti (ara sezzjoni 4.4).
<b><u>Ohrajn</u></b> Avvenimenti avversi ohrajn ta' ≥ Grad 3 relatati ma' pomalidomide.	Interrompi l-kura b' pomalidomide għall-bqija taċ-ċiklu. Kompli b' livell wiehed tad-doża inqas mid-doża ta' qabel fiċ-ċiklu li jmiss (l-avveniment avvers irid ikun għadda jew tjiieb għal ≤ Grad 2 qabel terga' tibda d-dożagġ).

<sup>∞</sup> L-istruzzjonijiet għat-tibdil fid-doża f' din it-tabella japplikaw għal pomalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone u għal pomalidomide flimkien ma' dexamethasone.

\*F'każ ta' newtrogenija, it-tabib għandu jikkunsidra l-użu ta' fatturi tat-tkabbir. \*\*ANC – Għadd Assolut tan-Newtrofilji; \*\*\*CBC – Għadd Shih tad-Demm.

**Tabella 3. Tnaqqis fid-doża ta' pomalidomide<sup>∞</sup>**

<b>Livell tad-doża</b>	<b>Doża orali ta' pomalidomide</b>
Doża tal-bidu	4 mg
Livell tad-doża -1	3 mg
Livell tad-doża -2	2 mg

<b>Livell tad-doża</b>	<b>Doża orali ta' pomalidomide</b>
Livell tad-doża -3	1 mg

∞It-tnaqqis fid-doża f' din it-tabella japplika għal pomalidomide flimkien ma' bortezumib u dexamethasone u għal pomalidomide flimkien ma' dexamethasone.

Jekk reazzjonijiet avversi jseħhu wara tnaqqis fid-doża għal 1 mg, allura l-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf.

#### Inibituri qawwija ta' CYP1A2

Jekk l-inibituri qawwija ta' CYP1A2 (eż. ciprofloxacin, enoxacin u fluvoxamine) jingħataw flimkien ma' pomalidomide, naqqas id-doża ta' pomalidomide b'50% (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

#### *Tibdil jew interruzzjoni tad-doża ta' bortezumib*

Għal istruzzjonijiet dwar interruzzjonijiet jew tnaqqis fid-doża għal reazzjonijiet avversi relatati ma' bortezumib, it-tobba għandhom jirreferu għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) ta' bortezumib.

#### *Tibdil jew interruzzjoni tad-doża ta' dexamethasone*

Istruzzjonijiet dwar interruzzjonijiet jew tnaqqis fid-doża għal reazzjonijiet avversi relatati ma' doża baxxa ta' dexamethasone huma spjegati fil-qosor f' Tabelli 4 u 5 hawn taht. Madankollu, deċiżjonijiet ta' interruzzjoni jew tkomplija mill-ġdid tad-doża huma skont id-diskrezzjoni tat-tabib skont is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC).

**Tabella 4. Istruzzjonijiet għat-tibdil fid-doża ta' dexamethasone**

<b>Tossiċità</b>	<b>Tibdil fid-Doża</b>
Dispepsja = Grad 1-2	Żomm id-doża fl-istess livell u kkura b'imblokkaturi ta' histamine (H <sub>2</sub> ) jew ekwivalenti. Naqqas b'livell wiehed tad-doża jekk is-sintomi jipersistu.
Dispepsja ≥ Grad 3	Interrompi d-doża sakemm is-sintomi jiġu kkontrollati. Żid imblokkatur H <sub>2</sub> jew ekwivalenti u kompli b'livell wiehed tad-doża inqas mid-doża ta' qabel.
Edema ≥ Grad 3	Uża d-dijuretici skont il-htieġa u naqqas id-doża b'livell wiehed tad-doża.
Konfużjoni jew tibdil fil-burdata ≥ Grad 2	Interrompi d-doża sakemm is-sintomi jfieuqu. Kompl i b'livell wiehed tad-doża inqas mid-doża ta' qabel.
Dghufija fil-muskoli ≥ Grad 2	Interrompi d-doża sakemm dghufija tal-muskoli tkun ta' ≤ Grad 1. Kompl i b'livell wiehed tad-doża inqas mid-doża ta' qabel.
Iperglicemija ≥ Grad 3	Naqqas id-doża b'livell wiehed tad-doża. Ikkura b'insulina jew mediċini ipoglicemici orali skont il-htieġa.
Pankreatite akuta	Waqqaf dexamethasone mill-kors ta' kura.
Avvenimenti avversi oħrajn ta' ≥ Grad 3 relatati ma' dexamethasone	Waqqaf l-ġhoti tad-doži ta' dexamethasone sakemm l-avveniment avvers ittaffi għal ≤ Grad 2. Kompl i b'livell wiehed tad-doża inqas mid-doża ta' qabel.

Jekk l-irkupru mit-tossiċitajiet jitwal iktar minn 14-il jum, allura d-doża ta' dexamethasone se titkompla b'livell wiehed tad-doża inqas mid-doża ta' qabel.

**Tabella 5. Tnaqqis fid-doża ta' dexamethasone**

Livell tad-Doża	Età ≤ 75 sena	Età > 75 sena
	Doża (Ċiklu 1-8: Jiem 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ta' ċiklu ta' 21 jum Ċiklu ≥ 9: Jiem 1, 2, 8, 9 ta' ċiklu ta' 21 jum)	Doża (Ċiklu 1-8: Jiem 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ta' ċiklu ta' 21 jum Ċiklu ≥ 9: Jiem 1, 2, 8, 9 ta' ċiklu ta' 21 jum)
Doża tal-Bidu	20 mg	10 mg
Livell tad-Doża -1	12-il mg	6 mg
Livell tad-Doża -2	8 mg	4 mg

Dexamethasone għandu jitwaqqaf jekk il-pazjent ma jistax jittollera 8 mg jekk għandu ≤ 75 sena jew 4 mg jekk għandu > 75 sena.

F'każ ta' twaqqif permanenti ta' kwalunkwe komponent tal-kors ta' kura, it-tkomplija tal-prodotti mediċinali li jifdal hija skont id-diskrezzjoni tat-tabib.

- *Pomalidomide flimkien ma' dexamethasone*

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Imnovid hi 4 mg mill-halq darba kuljum f'Jiem 1 sa 21 ta' ċikli ta' 28 jum ripetuti.

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' dexamethasone hi 40 mg mill-halq darba kuljum f'Jiem 1, 8, 15 u 22 ta' kull ċiklu ta' kura ta' 28 jum.

It-trattament b'pomalidomide flimkien ma' dexamethasone għandu jingħata sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

*Tibdil jew interruzzjoni tad-doża ta' pomalidomide*

Istruzzjonijiet dwar interruzzjonijiet jew tnaqqis fid-doża għal reazzjonijiet avversi relatati ma' pomalidomide huma spjegati fil-qosor f'Tabella 2 u 3.

*Tibdil jew interruzzjoni tad-doża ta' dexamethasone*

Istruzzjonijiet dwar tibdil fid-doża għal reazzjonijiet avversi relatati ma' dexamethasone huma spjegati f'Tabella 4. Istruzzjonijiet dwar tnaqqis fid-doża għal reazzjonijiet avversi relatati ma' dexamethasone huma spjegati fil-qosor f'Tabella 6 hawn taht. Madankollu, deċ iżjonijiet ta' interruzzjoni / tkomplija mill-ġdid tad-doża huma skont id-diskrezzjoni tat-tabib skont is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) attwali.

**Tabella 6. Tnaqqis fid-doża ta' dexamethasone**

Livell tad-Doża	Età ≤ 75 sena	Età > 75 sena
	Jiem 1, 8, 15 u 22 ta' kull ċiklu ta' kura ta' 28 jum	Jiem 1, 8, 15 u 22 ta' kull ċiklu ta' kura ta' 28 jum
Doża tal-Bidu	40 mg	20 mg
Livell tad-Doża -1	20 mg	12-il mg
Livell tad-Doża -2	10mg	8 mg

Dexamethasone għandu jitwaqqaf jekk il-pazjent ma jistax jittollera 10 mg jekk għandu ≤ 75 sena jew 8 mg jekk għandu > 75 sena.

## Popolazzjonijiet speċjali

### *Anzjani*

- *Pomalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone*

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pomalidomide.

Għal informazzjoni dwar bortezomib li jingħata flimkien ma' Imnovid, irreferi għall-SmPC attwali rispettiv.

Għal pazjenti li għandhom > 75 sena, id-doża tal-bidu ta' dexamethasone hi:

- Għal Ċikli 1 sa 8: 10 mg darba kuljum f'Jiem 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 u 12 ta' kull ċiklu ta' 21 jum
- Għal Ċiklu 9 'il quddiem: 10 mg darba kuljum f'Jiem 1, 2, 8 u 9 ta' kull ċiklu ta' 21 jum.

- *Pomalidomide flimkien ma' dexamethasone*

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pomalidomide.

Għal pazjenti li għandhom > 75 sena, id-doża tal-bidu ta' dexamethasone hi:

- 20 mg darba kuljum f'jiem 1, 8, 15 u 22 ta' kull ċiklu ta' kura ta' 28 jum.

### *Indeboliment tal-fwied*

Pazjenti b'bilirubina totali fis-serum ta' > 1.5 x ULN (upper limit of normal range, medda tal-limitu ta' fuq tan-normal) ġew esklużi mill-istudji kliniċi. Indeboliment tal-fwied għandu effett modest fuq il-farmakokinetika ta' pomalidomide (ara sezzjoni 5.2). L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu ta' pomalidomide mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied kif definit mill-kriterji ta' Child-Pugh. Madankollu, pazjenti b'indeboliment tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għal reazzjonijiet avversi u tnaqqis jew interruzzjoni tad-doża ta' pomalidomide għandhom jintużaw skont il-ħtieġa.

### *Indeboliment tal-kliewi*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' pomalidomide għal pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliewi. Fil-jiem meta jkollhom l-emođijalisi, il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża tagħhom ta' pomalidomide wara l-emođijalisi.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' pomalidomide fit-tfal minn età ta' 0 sa 17-il sena għal indikazzjoni ta' majeloma multipla.

## Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Imnovid kapsuli ibsin għandhom jittieħdu mill-halq fl-istess hin kuljum. Wieħed m'għandux jiftaħ, jaqsam il-kapsuli jew jomghodhom (ara sezzjoni 6.6). Il-kapsuli għandhom jinbelgħu sħaħ, preferibbilment mal-ilma, mal-ikel jew mingħajru. Jekk il-pazjent jinsa jieħu doża ta' pomalidomide f'jum wieħed, allura l-pazjent għandu jieħu d-doża preskritta normali kif skedat fil-jum ta' wara. Il-pazjenti m'għandhomx jaġġustaw id-doża biex ipattu għal doża li jkunu nsew fil-jiem ta' qabel.

Hu rakkomandat li tagħfas biss fuq tarf wieħed tal-kapsula biex tneħhiha mill-folja biex b'hekk tnaqqas ir-riskju ta' deformazzjoni jew qsim tal-kapsula.

Għal informazzjoni dwar prodotti mediċinali oħra li jingħataw flimkien ma' Imnovid, irreferi għall-SmPC attwali rispettiv.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Tqala.

- Nisa li jista' jkollhom tfal, hlief meta l-kundizzjonijiet kollha tal-programm tal-prevenzjoni tat-tqala jkunu ġew issodisfati (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).
- Pazjenti rġiel li ma jistgħux isegwu jew ikunu konformi mal-miżuri meħtieġa ta' kontraċezzjoni (ara sezzjoni 4.4).
- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Għal informazzjoni dwar prodotti mediċinali oħra li jingħataw flimkien ma' Imnovid, irreferi għall-SmPC attwali rispettiv.

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

##### Teratoġenicità

Pomalidomide m'għandux jittiehed waqt it-tqala, billi effett teratoġeniku hu mistenni. Pomalidomide hu strutturalment relatat ma' thalidomide. Thalidomide hu sustanza attiva teratoġenika umana magħrufa li tikkawża difetti tat-twelid severi li huma ta' periklu għall-hajja. Instab li pomalidomide kien teratoġeniku kemm fil-firien kif ukoll fil-fniek meta ngħata matul il-perijodu ta' organoġenisi magġuri (ara sezzjoni 5.3).

Il-kundizzjonijiet tal-Programm tal-Prevenzjoni tat-Tqala jridu jkunu sodisfatti mill-pazjenti kollha, hlief jekk hemm evidenza affidabbli li l-pazjenta ma jistax ikollha tfal.

##### Kriterji għal nisa li ma jistax ikollhom tfal

Pazjenta, jew sieħba ta' pazjent raġel, hija kkunsidrata li ma jistax ikollha tfal jekk tissodisfa mill-inqas wieħed mill-kriterji li ġejjin:

- Età  $\geq 50$  sena u amenorreika għal  $\geq 1$  sena (amenorea wara terapija tal-kanċer jew waqt it-treddiġ ma teskludix li l-mara jista' jkollha tfal)
- Kollass prematur ta' l-ovarji kkonfermat minn ġinekologu speċjalista
- Operazzjoni *salpingo-oophorectomy* bilaterali, jew isterektomija li jkunu saru fil-passat
- Ġenotip XY, sindromu ta' Turner, aġenisi ta' l-utru.

##### Pariri

Għal nisa li jista' jkollhom tfal, pomalidomide hu kontra-indikat hlief jekk dawn li ġejjin kollha jkunu sodisfatti:

- Hi tifhem ir-riskju teratoġeniku mistenni lit-tarbija mhix imwielda
- Hi tifhem il-ħtieġa għal kontraċezzjoni effettiva mingħajr interruzzjoni, mill-inqas 4 ġimgħat qabel tibda l-kura, matul il-perijodu kollu tal-kura, u mill-inqas 4 ġimgħat wara t-tmiem tal-kura
- Anki jekk mara li jista' jkollha tfal ikollha l-amenorea, trid issegwi l-pariri kollha dwar kontraċezzjoni effettiva
- Hi għandha tkun kapaċi li tkun konformi b' miżuri ta' kontraċezzjoni effettiva
- Hi nformata u tifhem il-konsegwenzi potenzjali tat-tqala u l-ħtieġa li tiegħu parir malajr jekk hemm riskju ta' tqala
- Hi tifhem il-ħtieġa li tibda t-trattament malli tingħata pomalidomide wara test tat-tqala negattiv
- Hi tifhem il-ħtieġa u taċċetta li tagħmel test tat-tqala mill-inqas kull 4 ġimgħat minbarra f'każ ta' sterilizzazzjoni tat-tubi kkonfermata
- Tirrikonoxxi li tifhem il-perikli u l-prekawzjonijiet meħtieġa marbuta ma' l-użu ta' pomalidomide.

Min jagħti r-ricetta għandu jiżgura li għal nisa li jista' jkollhom tfal:

- Il-pazjenta tkun konformi mal-kundizzjonijiet tal-Programm tal-Prevenzjoni tat-Tqala, li jinkludu konferma li hi għandha livell adegwat ta' għarfien
- Il-pazjenta rrikonoxxiet il-kundizzjonijiet imsemmija qabel



Għal pazjenti rġiel li qed jieħdu pomalidomide, informazzjoni farmakokinetika wriet li pomalidomide jinsab fis-semen uman matul il-kura. Bħala prekawzjoni, u meta wiehed jikkunsidra popolazzjonijiet speċjali bi żmien tal-eliminazzjoni potenzjalment imtawwal, bħal indeboliment tal-fwied, il-pazjenti rġiel kollha li qed jieħdu pomalidomide jridu jissodisfaw il-kundizzjonijiet li ġejjin:

- Jifhem ir-riskju teratoġeniku mistenni jekk jagħmel attività sesswali ma' mara tqila jew ma' mara li jista' jkollha tfal.
- Jifhem il-htieġa li għandu juża kondom jekk jagħmel attività sesswali ma' mara tqila jew ma' mara li jista' jkollha tfal li ma tkunx qed juża kontraċezzjoni effettiva, sakemm iddum il-kura, matul l-interruzzjoni tad-doża u għal sebat ijiem wara l-interruzzjonijiet tad-doża u/jew il-waqfien tal-kura. Dan jinkludi rġiel li kellhom vasektomija li għandhom jużaw kondom jekk jagħmlu attività sesswali ma' mara tqila għax il-fluwidu seminali xorta jista' jibqa' fih pomalidomide fl-assenza tal-isperma.
- Jifhem li jekk is-sieħba tiegħu tohroġ tqila waqt li hu jkun qed jieħu pomalidomide jew sa sebat ijiem wara li jkun waqaf jieħu pomalidomide, hu għandu jinforma lit-tabib kuranti tiegħu immedjatament u hu rrakkomandat li jirreferi lis-sieħba tiegħu lil tabib li jispeċjalizza jew b'esperjenza fit-teratoloġija għal evalwazzjoni u parir.

### Kontraċezzjoni

Nisa li jista' jkollhom tfal iridu jużaw mill-inqas metodu wiehed effettiv ta' kontraċezzjoni għal mill-inqas 4 ġimgħat qabel it-terapija, matul it-terapija, u sa mill-inqas 4 ġimgħat wara t-terapija b'pomalidomide, u anke f'każ ta' interruzzjoni tad-doża, hliet jekk il-pazjenta tagħmel impenn għal astinenza sesswali assoluta u kontinwa, li tkun ikkonfermata kull xahar. Jekk ma tkunx stabbilita fuq kontraċezzjoni effettiva, il-pazjenta għandha tiġi rreferita lil professjonist fil-qasam tas-saħħa li jkun imħarreg kif suppost, għal parir fuq il-kontraċezzjoni biex il-kontraċezzjoni tkun tista' timbeda.

Dawn li ġejjin jistgħu jiġu kkunsidrati bħala eżempji ta' metodi ta' kontraċezzjoni adattati:

- Impjant
- Sistema ta' ġo l-utru li terhi levonorgestrel
- Medroxyprogesterone acetate depot
- Sterilizzazzjoni tat-tubi
- Kopulazzjoni sesswali li tkun biss ma' raġel li kellu vasektomija; il-vasektomija trid tkun ikkonfermata minn żewġ analiżi negattivi tas-semen
- Pilloli li jinbixxu l-ovulazzjoni (i.e. desogestrel), li jkun fihom il-progesterone biss

Minhabba ż-żieda fir-riskju ta' tromboemboliżmu venuż f'pazjenti b' majeloma multipla li jkunu qed jieħdu pomalidomide u dexamethasone, it-tehid flimkien ta' pilloli orali tal-kontraċezzjoni kkombinati mhux irrakkomandat (ara wkoll sezzjoni 4.5). Jekk pazjenta tkun qed tuża kontraċezzjoni kombinata orali, il-pazjenta għandha taqleb għal wiehed mill-metodi effettivi elenkati hawn fuq. Ir-riskju ta' tromboemboliżmu fil-vini jibqa' sejjer għal 4–6 ġimgħat wara t-twaqqif tal-kontraċezzjoni kombinata orali. L-effikaċja ta' steroidi kontraċettivi tista' titnaqqas matul il-kura li tinkludi dexamethasone ukoll (ara sezzjoni 4.5).

Impjanti u sistemi ta' ġo l-utru li jerħu levonorgestrel huma assoċjati ma' zieda fir-riskju ta' infezzjoni fil-ħin ta' l-inserzjoni kif ukoll hruġ irregolari ta' demm vaginali. Anti-bijotiċi profilattiċi għandhom jiġu kkunsidrati partikularment f'pazjenti b'newtropenja.

Sistemi ta' ġo l-utru li jerħu r-ram generalment mhumiex irrakkomandati minhabba r-riskji potenzjali ta' infezzjoni fil-ħin ta' l-inserzjoni u t-telf ta' demm mestrwali li jista' jikkomprometti pazjenti b'newtropenja severa jew bi tromboċitopenja severa.

### Ittestjar għat-tqala

Skont il-prattika lokali, testijiet tat-tqala li jkunu ssorveljati mit-tabib b' minimu ta' sensitività ta' 25 mIU/mL għandhom jitwettqu għal nisa li jista' jkollhom tfal kif spjegat hawn taht. Din il-htieġa tinkludi nisa li jista' jkollhom tfal li jipprattikaw astinenza sesswali assoluta u kontinwa. Idealment, l-

ittestjar ghat-tqala, il-hruġ tar-riċetta u l-ghoti tal-mediċina ghandhom isehhu fl-istess jum. L-ghoti ta' pomalidomide lin-nisa li jista' jkollhom tfal ghandu jsehhu fi zmien sebat ijiem minn meta tinghata r-riċetta.

#### *Qabel ma tibda l-kura*

Test tat-tqala li jkun issorveljat mit-tabib ghandu jitwettaq matul il-konsultazzjoni, meta tinghata riċetta ghal pomalidomide, jew fi 3 ijiem qabel ma jsir l-eżami mediku mill-persuna li ser taghti r-riċetta, ghaladarba l-pazjenta kienet tuza kontraċezzjoni effettiva ghal mill-inqas 4 ġimgħat. Il-test irid jiżgura li l-pazjenta ma tkunx tqala meta tibda l-kura b' pomalidomide.

#### *Follow-up u t-tmiem tal-kura*

Test tat-tqala li jkun issorveljat mit-tabib ghandu jkun ripetut mill-inqas kull 4 ġimgħat, inkluż mill-inqas 4 ġimgħat wara t-tmiem tal-kura, minbarra f'kaz ta' sterilizzazzjoni tat-tubi kkonfermata. Dawn it-testijiet tat-tqala ghandhom jitwettqu fil-jum ta' l-eżami mediku meta tinghata r-riċetta għall-mediċina jew fit-3 ijiem qabel ma jsir l-eżami mediku mill-persuna li ser taghti r-riċetta għall-mediċina.

#### Prekawzjonijiet addizzjonali

Il-pazjenti ghandhom jinghataw istruzzjonijiet biex qatt ma jagħtu dan il-prodott mediċinali lil xi persuna oħra u biex jieħdu lura kwalunkwe kapsuli mhux użati lill-ispizjar tagħhom fit-tmiem tal-kura.

Il-pazjenti m'għandhomx jagħtu demm, semen jew sperma matul il-kura (li jinkludi dawk matul l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal 7 ijiem wara t-twaqqif tal-kura b' pomalidomide.

#### Materjal edukattiv, restrizzjonijiet meta tinghata riċetta u waqt li tagħti l-mediċina li għaliha tkun inkitbet riċetta

Biex tgħin lil pazjenti jevitaw l-espożizzjoni tal-fetu ghal pomalidomide, id-Detentur ta' L-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq ser jipprovdi materjal edukattiv lil professjonisti fil-qasam tas-saħħa biex isahħah it-twissijiet dwar it-teratoġeniċità mistennija ta' pomalidomide, biex jipprovdi parir fuq il-kontraċezzjoni qabel ma timbda t-terapija, u biex jipprovdi gwida fuq il-htieġa għall-ittestjar ghat-tqala. Min jagħti r-riċetta jrid jinforma lill-pazjent dwar ir-riskju teratoġeniku mistenni u l-miżuri stretti tal-prevenzjoni tat-tqala kif speċifikati fil-Programm tal-Prevenzjoni tat-Tqala, u tipprovdi lil pazjenti b' fuljett edukattiv adattat tal-pazjent, kard tal-pazjent, u/jew għodda ekwivalenti b' konformità mas-sistema ta' kards tal-pazjent implimentata b' mod nazzjonali. Sistema ta' distribuzzjoni nazzjonali kkontrollata għet implimentata b' kollaborazzjoni ma' kull Awtorità Kompetenti Nazzjonali Is-sistema ta' distribuzzjoni kkontrollata tinkludi l-użu ta' kard tal-pazjent u/jew għodda ekwivalenti għall-kontrolli tal-preskrizzjoni u/jew bejgħ ta' mediċini u l-ġbir ta' dejta dettaljata relatata mal-indikazzjoni sabiex isir monitoraġġ tal-użu off-label fit-territorju nazzjonali. Idealment, l-ittestjar ghat-tqala, il-hruġ tar-riċetta u l-ghoti tal-mediċina ghandhom isehhu fl-istess jum. L-ghoti ta' pomalidomide lil nisa li jistgħu johorġu tqal ghandu jsehhu fi zmien 7 ijiem minn meta tinghata r-riċetta u wara rizzultat negattiv tat-test tat-tqala li jkun issorveljat mit-tabib. Riċetti għal nisa li jistgħu johorġu tqal jistgħu jkunu għal tul massimu ta' 4 ġimgħat, u r-riċetti għall-pazjenti l-oħrajn kollha jistgħu jkunu għal tul massimu ta' 12-il ġimgħa.

#### Avvenimenti ematoloġiċi

In-newtrogenija kienet l-iktar reazzjoni avversa ematoloġika ta' Grad 3 jew 4 li kienet irrappurtata b' mod frekwenti f' pazjenti b' majeloma multipla li rkadiet/refrattorja segwita minn anemija u trombocitopenija. Il-pazjenti ghandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet ematoloġiċi avversi, speċjalment newtrogenija. Il-pazjenti ghandhom jinghataw parir biex jirrappurtaw episodji ta' deni immedjatament. It-tobba ghandhom josservaw għal sinjali ta' hruġ ta' demm li jinkludi frigi, speċjalment bl-użu ta' prodotti mediċinali fl-istess hin li jkun magħruf li jzid ir-riskju ta' hruġ ta' demm (ara sezzjoni 4.8). L-ghadd shih tad-demm fil-linja bazi ghandu jiġi mmonitorjat kull ġimgħa għall-ewwel 8 ġimgħat u kull xahar wara dak il-perijodu. Tibdil fid-doża jista' jkun meħtieġ (ara

sezzjoni 4.2). Il-pazjent jista' jkollu b'zonn l-użu ta' appogg ta' prodott tad-demm u/jew fatturi tat-tkabbir.

### Avvenimenti tromboemboliċi

Pazjenti li kienu qed jirċievu pomalidomide jew flimkien ma' bortezomib u dexamethasone jew flimkien ma' dexamethasone żviluppaw avvenimenti tromboemboliċi venuzi (il-biċċa l-kbira trombozi tal-vini profondi u embolizmu pulmonari) u avvenimenti tromboemboliċi arterjali (infart mijokardijaku u inċident ċerebrovaskulari). Pazjenti b'fatturi magħrufa ta' riskju għal tromboembolizmu - li jinkludu trombozi fil-passat - għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Għandha tittiehed azzjoni biex wiehed jipprova jimminimizza l-fatturi modifikabbli kollha ta' riskju (eż. tipjip, pressjoni għolja, u iperlipidimja). Il-pazjenti u tobba huma avżati biex joqogħdu attenti għal sinjali u sintomi ta' tromboembolizmu. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex ifittxu kura medika jekk jiżviluppaw sintomi bħal qtugħ ta' nifs, uġiġħ fis-sider, nefha fid-dirgħajn jew fir-riglejn. Terapija kontra l-koagulazzjoni bħall-aspirina (hliet jekk kontraindikata) hi rrakkomandata (bħal acetylsalicylic acid, warfarin, heparin jew clopidogrel), speċjalment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju trombotiku addizzjonali. Id-deċiżjoni biex jittieħdu miżuri profilattiċi għandha ssir wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-fatturi tar-riskju eżistenti tal-pazjent individwali. Fi studji kliniċi, il-pazjenti rċievu acetylsalicylic acid profilattiku jew terapija antitrombotika jew terapija alternattiva. L-użu ta' mediċini eritropoietiċi jgħorr riskju ta' avvenimenti trombotiċi li jinkludu tromboembolizmu. Għalhekk, mediċini eritropoietiċi, kif ukoll mediċini oħrajn li jistgħu jżidu r-riskju ta' avvenimenti tromboemboliċi, għandhom jintużaw b'kawtela.

### Newropatija periferali

Pazjenti b'newropatija periferali kurrenti ta'  $\geq$  Grad 2 ġew esklużi mill-istudji kliniċi dwar pomalidomide. Għandu jkun hemm kawtela adattata meta tiġi kkunsidrata l-kura ta' dawn il-pazjenti b'pomalidomide.

### Disfunzjoni kardijaka sinifikanti

Pazjenti b'disfunzjoni kardijaka sinifikanti (insuffiċjenza kongestiva tal-qalb [NY New York Heart Association Klassi III jew IV]; infart mijokardijaku fi żmien 12-il xahar mill-bidu tal-istudju; angina pectoris instabbli jew ikkontrollata b'mod batut) ġew esklużi mill-istudji kliniċi dwar pomalidomide. Avvenimenti kardijaċi, li jinkludu insuffiċjenza kardijaka kongestiva, edema pulmonari u fibrillazzjoni atrijali (ara sezzjoni 4.8), ġew irrappurtati l-biċċa l-kbira f'pazjenti b'mard kardijaku li kien jeżisti minn qabel jew b'fatturi ta' riskju kardijaku. Għandu jkun hemm kawtela adattata meta tiġi kkunsidrata l-kura ta' dawn il-pazjenti b'pomalidomide, li jinkludu monitoraġġ perjodiku għal sinjali u sintomi ta' avvenimenti kardijaċi.

### Sindrome tal-lisi tat-tumur

Il-pazjenti bl-ikbar riskju ta' sindrome tal-lisi tat-tumur huma dawk b'ammont kbir ta' tumur qabel il-kura. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u għandhom jittieħdu prekawzjonijiet adattati.

### Tieni tumuri malinni primarji

Tieni tumuri malinni primarji, bħal kanċer fil-ġilda li mhux melanoma, ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu pomalidomide (ara sezzjoni 4.8). It-tobba għandhom jevalwaw bir-reqqa lill-pazjenti qabel u waqt il-kura billi jużaw screening standard tal-kanċer għall-okkorrenza ta' tieni tumuri malinni primarji u jibdeu il-kura kif indikat.

### Reazzjonijiet allergiċi u reazzjonijiet severi tal-ġilda

Anġjoedema u reazzjonijiet severi tal-ġilda li jinkludu SJS, TEN and DRESS kienu irrappurtati bl-użu ta' pomalidomide (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar is-sinjali u s-sintomi

ta' dawn ir-reazzjonijiet minn dawk li jaghtuom ir-riċetta, u għandhom jiġu avżati biex ifittxu attenzjoni medika immedjatament jekk jiżviluppaw dawn is-sintomi. Pomalidomide irid jitwaqqaf f'każ ta' raxx bil-qxur jew bl-inafjet, jew jekk ikun hemm suspett ta' SJS, TEN jew DRESS, u m'għandux jerga' jinbada wara li jkun twaqqaf għal dawn ir-reazzjonijiet. Pazjenti li fil-passat kellhom reazzjonijiet allergiċi serji assoċjati ma' thalidomide jew lenalidomide ġew esklużi mill-istudji kliniċi. Pazjenti bħal dawn jistgħu jkunu f'riskju oġġla ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u m'għandhomx jirċievu pomalidomide. L-interruzzjoni jew it-twaqqif ta' pomalidomide għandhom jiġu kkunsidrati għal raxx tal-ġilda ta' Grad 2-3. Pomalidomide irid jitwaqqaf b'mod permanenti għal anġjoedema.

### Sturdament u konfużjoni

Sturdament u stat ta' konfużjoni ġew irrappurtati b'pomalidomide. Il-pazjenti jridu jevitaw sitwazzjonijiet fejn l-isturdament jew il-konfużjoni jistgħu jkunu problema u ma jjeħdux prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jikkawżaw sturdament jew konfużjoni mingħajr ma l-ewwel ifittxu parir mediku.

### Mard interstizjali tal-pulmun (ILD)

ILD u avvenimenti relatati li jinkludu każijiet ta' pulmonite, ġew osservati b'pomalidomide. Evalwazzjoni bir-reqqa ta' pazjenti b'bidu akut jew aggravament inspjegabbli ta' sintomi pulmonari, għandha titwettaq biex teskludi ILD. Pomalidomide għandu jiġi interrott sakemm issir investigazzjoni ta' dawn is-sintomi u jekk ILD jiġi kkonfermat, għandha tinbada kura adattata. Pomalidomide għandu jitkompla biss wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċji u r-riskji.

### Disturbi tal-fwied

Livelli għoljin notevoli ta' alanine aminotransferase u bilirubina ġew osservati f'pazjenti kkurati b'pomalidomide (ara sezzjoni 4.8). Kien hemm ukoll każijiet ta' epatite li rriżultaw fit-twaqqif ta' pomalidomide. Monitoraġġ regolari tal-funzjoni tal-fwied hu rakkomandat għall-ewwel 6 xhur ta' kura b'pomalidomide, u kif indikat klinikament wara dan il-perjodu.

### Infezzjonijiet

L-attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B ġiet irrappurtata b'mod rari f'pazjenti li kienu qed jirċievu pomalidomide flimkien ma' dexamethasone f'persuni li fil-passat kienu infettati bil-virus tal-epatite B (HBV - hepatitis B virus). Xi wħud minn dawn il-każijiet aggravaw għal insuffiċjenza akuta tal-fwied, u dan irriżulta fit-twaqqif ta' pomalidomide. L-istat tal-virus tal-epatite B għandu jiġi stabbilit qabel ma tinbada l-kura b'pomalidomide. Għal pazjenti li jkunu pożittivi għal infezzjoni tal-HBV, konsultazzjoni ma'tabib b'kompetenza fil-kura tal-epatite B hi rakkomandata. Għandu jkun hemm kawtela meta pomalidomide flimkien ma' dexamethasone jintużaw f'pazjenti li fil-passat kienu infettati bil-HBV, li jinkludu pazjenti li huma pożittivi għal antikorp kontra HBc iżda negattivi għal HBsAg. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni attiva bil-HBV matul il-perjodu kollu tat-terapija.

### Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull kapsula, jiġifieri essenzjalment huwa 'hieles mis-sodium'.

Għal informazzjoni dwar prodotti mediċinali oħra li jingħataw flimkien ma' Imnovid, irreferi għall-SmPC attwali rispettiv.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

### L-effett ta' pomalidomide fuq prodotti mediċinali oħrajn

Pomalidomide mhux i anticipat li jikkawża interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament rilevanti bejn medicċina u oħra minhabba inibizzjoni jew induzzjoni tal-isoenzima P450 jew inibizzjoni tat-trasportatur meta jingħata ma' substrati ta' dawn l-enzimi jew trasportaturi. Il-potenzjal għal interazzjonijiet bejn medicċina u oħra, li jinkludu l-impatt potenzjali ta' pomalidomide fuq il-farmakokinetika ta' kontraċettivi orali kkombinati, ma ġiex evalwat klinikament (ara sezzjoni 4.4 Teratogeniċità).

#### L-effett ta' prodotti medicċinali oħrajn fuq pomalidomide

Pomalidomide hu parzjalment immetabolizzat minn CYP1A2 u CYP3A4/5. Hu wkoll substrat għal glikoproteina P. L-għoti flimkien ta' pomalidomide mal-inibitur qawwi ta' CYP3A4/5 u P-gp ketoconazole, jew l-induttur qawwi ta' CYP3A4/5 carbamazepine, ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment għal pomalidomide. L-għoti flimkien tal-inibitur qawwi ta' CYP1A2 fluvoxamine ma' pomalidomide fil-preżenza ta' ketoconazole, zied il-medja tal-esponiment għal pomalidomide b' 107% b' intervall ta' kunfidenza ta' 90% [91% sa 124%] meta mqabbel ma' pomalidomide flimkien ma' ketoconazole. Fit-tieni studju biex jevalwa l-kontribuzzjoni ta' inibitur ta' CYP1A2 waħdu għal bidliet fil-metabolizmu, l-għoti flimkien ta' fluvoxamine waħdu ma' pomalidomide, zied l-esponiment medju għal pomalidomide b' 125%, b' intervall ta' kunfidenza ta' 90% [98% sa 157%] meta mqabbel ma' pomalidomide waħdu. Jekk l-inibituri qawwi ta' CYP1A2 (eż. ciprofloxacin, enoxacin u fluvoxamine) jingħataw flimkien ma' pomalidomide, naqqas id-doża ta' pomalidomide b' 50%.

#### Dexamethasone

L-għoti flimkien ta' dozi multipli sa 4 mg ta' pomalidomide ma' 20 mg sa 40 mg ta' dexamethasone (induttur minn dgħajef sa moderat ta' diversi enzimi ta' CYP li jinkludu CYP3A) lil pazjenti b' majeloma multipla, ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' pomalidomide meta mqabbel ma' pomalidomide mogħti waħdu.

L-effett ta' dexamethasone fuq warfarin mhux magħruf. Il-monitoraġġ mill-qrib tal-koncentrazzjoni ta' warfarin hu rrakkomandat matul il-kura.

Għal informazzjoni dwar prodotti medicċinali oħra li jingħataw flimkien ma' Imnovid, irreferi għall-SmPC attwali rispettiv.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv. Jekk it-tqala ssehh f' mara kkurata b' pomalidomide, il-kura trid titwaqqaf u l-pazjenta tiġi rreferita għand tabib speċjalizzat jew li għandu esperjenza fit-teratoloġija għal evalwazzjoni u parir. Jekk it-tqala ssehh f' siehba ta' pazjent raġel li jkun qed jiehu pomalidomide, hu rrakkomandat li s-siehba tiġi rreferita għand tabib speċjalizzat jew li għandu esperjenza fit-teratoloġija għal evalwazzjoni u parir. Pomalidomide jinsab fis-semen uman. Bħala prekawzjoni, il-pazjenti rġiel kollha li jkunu qed jieħdu pomalidomide, għandhom jużaw il-kondoms sakemm iddum il-kura, matul l-interruzzjoni tad-doża u għal 7 jjiem wara l-waqfien tal-kura, jekk is-siehba tagħhom tkun tqila jew tista' toħroġ tqila u ma jkollhiex kontraċezzjoni (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

#### Tqala

L-effett teratogeniku ta' pomalidomide fil-bnedmin hu mistenni. Pomalidomide hu kontraindikata matul it-tqala u f' nisa li jistgħu joħorġu tqal, hliet meta l-kundizzjonijiet kollha għall-prevenzjoni tat-tqala jkunu ġew issodisfati, ara sezzjoni 4.3 u sezzjoni 4.4.

#### Treddigh

Mhux maghruf jekk pomalidomide jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Pomalidomide instab fil-halib ta' firien li kienu qed ireddgħu wara l-ġhoti lill-omm. Minhabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi minhabba pomalidomide fi trabi li jkunu mreddgħa, għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġ jew twaqqafx it-trattament b'pomalidomide, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddiġ għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

### Fertilità

Instab li pomalidomide kellu impatt negattiv fuq il-fertilità u li kien teratoġeniku fl-animali. Pomalidomide għadda minn ġol-plaċenta u nstab fid-demm tal-fetu wara l-ġhoti lil fniek tqal, ara sezzjoni 5.3.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Pomalidomide għandu effett zġħir jew moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Għeja kbira, livell innaqqas ta' koxjenza, konfużjoni, u sturdament kienu irrappurtati bl-użu ta' pomalidomide. Jekk ikunu affettwati, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux karożzi, ma jużaw x magni u ma jwettqux xogħol perikoluż waqt li jkunu qed jiġu kkurati b'pomalidomide.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

- *Pomalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone*

L-iktar disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika rrappurtati b'mod komuni kienu newtropenija (46.8%), tromboċitopenija (36.7%) u anemija (28.4%). L-iktar reazzjoni avversa rrappurtata b'mod frekwenti kienet newropatija sensorjali periferali (47.8%). L-iktar reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew 4 irrappurtati b'mod komuni kienu disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika li jinkludu newtropenija (41.7%), tromboċitopenija (27.3%) u anemija (14.0%). L-iktar reazzjoni avversa serja rrappurtata b'mod komuni kienet pnemonja (11.5%). Reazzjonijiet avversi serji oħra rrappurtati kienu jinkludu deni (4.0%), infezzjoni fil-parti t'isfel tal-apparat respiratorju (2.9%), emboliżmu fil-pulmun (2.9%), influwenza (2.9%), u hsara akuta fil-kliwi (2.9%).

- *Pomalidomide flimkien ma' dexamethasone*

L-iktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni fl-istudji kliniċi kienu disturbi fid-demm u fis-sistema limfatika li jinkludu anemija (45.7%), newtropenija (45.3%) u tromboċitopenija (27%); b'mod ġenerali disturbi u kundizzjonijiet fis-sit tal-ġhoti li jinkludu għeja kbira (28.3%), deni (21%) u edema periferali (13%); u f'infezzjonijiet u infestazzjonijiet li jinkludu pnemonja (10.7%). Reazzjonijiet avversi ta' newropatija periferali ġew irrappurtati fi 12.3% tal-pazjenti u reazzjonijiet avversi venuzi emboliċi jew trombotiċi (VTE) ġew irrappurtati fi 3.3% tal-pazjenti. L-iktar reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew 4 irrappurtati b'mod komuni kienu fid-demm u fis-sistema limfatika li jinkludu newtropenija (41.7%), anemija (27%) u tromboċitopenija (20.7%); infezzjonijiet u infestazzjonijiet li jinkludu pnemonja (9%); u b'mod ġenerali disturbi li jinkludu għeja kbira (4.7%), deni (3%) u edema periferali (1.3%), u kundizzjonijiet fis-sit tal-ġhoti. L-iktar reazzjoni avversa serja rrappurtata b'mod komuni kienet pnemonja (9.3%). Reazzjonijiet avversi serji oħrajn irrappurtati kienu jinkludu newtropenija bid-deni (4.0%), newtropenija (2.0%), tromboċitopenija (1.7%) u reazzjonijiet avversi VTE (1.7%).

L-avvenimenti avversi kellhom tendenza li jseħhu iktar b'mod frekwenti matul l-ewwel 2 ċikli ta' kura b'pomalidomide.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f' tabella

- Pomalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone

Fl-istudju randomizzat CC-4047-MM-007, 278 pazjent irċievew pomalidomide, bortezomib u dexamethasone (il-parti tal-istudju Pom+Btz+Dex). Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar id-dożaġġ.

Ir-reazzjonijiet avversi osservati f' pazjenti kkurati b' pomalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone huma elenkati f' Tabella 7 skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC) u l-frekwenza għar-reazzjonijiet avversi kollha u għal reazzjonijiet avversi ta Grad 3 jew 4.

Il-frekwenzi għal Pom+Btz+Dex (kwalunkwe grad) huma definiti skont il-gwida attwali bħala: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); u mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ).

**Tabella 7. Ir-Reazzjonijiet Avversi (ADRs) kollha rrapportati fil-prova klinika MM-007 f' pazjenti kkurati b' pomalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone.**

<b>Klassi tas-Sistemi u tal-Organi/Terminu Preferut</b>	<b>Ir-Reazzjonijiet Avversi Kollha /Frekwenza</b>	<b>Reazzjonijiet Avversi ta' Grad 3–4 /Frekwenza</b>
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	<p><b><u>Komuni Hafna</u></b>                      Pnewmonja                      Bronkite                      Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju                      Infezzjoni virali fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju</p> <p><b><u>Komuni</u></b>                      Sepsis                      Xokk settiku                      Kolite tal-<i>Clostridium difficile</i>                      Infezzjoni fl-apparat respiratorju                      Infezzjoni fin-naħa t' isfel tal-apparat respiratorju                      Infezzjoni fil-pulmun                      Influenza                      Bronkijolite                      Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina</p>	<p><b><u>Komuni Hafna</u></b>                      Pnewmonja</p> <p><b><u>Komuni</u></b>                      Sepsis                      Xokk settiku                      Kolite tal-<i>Clostridium difficile</i>                      Bronkite                      Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju                      Infezzjoni fl-apparat respiratorju                      Infezzjoni fin-naħa t' isfel tal-apparat respiratorju                      Infezzjoni fil-pulmun                      Influenza                      Bronkijolite                      Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina</p>
<b>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)</b>	<p><b><u>Komuni</u></b>                      Karċinoma taċ-ċelluli bażali</p>	

<b>Klassi tas-Sistemi u tal- Organi/Terminu Preferut</b>	<b>Ir-Reazzjonijiet Avversi Kollha /Frekwenza</b>	<b>Reazzjonijiet Avversi ta' Grad 3–4 /Frekwenza</b>
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	<b><u>Komuni Hafna</u></b> New tropenija Tromboċitopenija Lewkopenija Anemija  <b><u>Komuni</u></b> New tropenija bid-deni Limfopenija	<b><u>Komuni Hafna</u></b> New tropenija Tromboċitopenija Anemija  <b><u>Komuni</u></b> New tropenija bid-deni Lewkopenija Limfopenija
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>	<b><u>Komuni Hafna</u></b> Ipokalemija Iperglicemija  <b><u>Komuni</u></b> Ipomanjesemija Ipokalċemija Ipofofatemija Iperkalemija Iperkalċemija	<b><u>Komuni</u></b> Ipokalemija Iperglicemija Ipomanjesemija Ipokalċemija Ipofofatemija Iperkalemija Iperkalċemija
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	<b><u>Komuni Hafna</u></b> Nuqqas ta' rquad  <b><u>Komuni</u></b> Depressjoni	<b><u>Komuni</u></b> Depressjoni Nuqqas ta' rquad
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	<b><u>Komuni Hafna</u></b> Newropatija sensorjali periferali Sturdament Roghda  <b><u>Komuni</u></b> Sinkope Newropatija sensimotorja periferali Parestesija Disturbi fit-togħma	<b><u>Komuni</u></b> Sinkope Newropatija sensorjali periferali Newropatija sensimotorja periferali  <b><u>Mhux komuni</u></b> Sturdament Roghda
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>	<b><u>Komuni</u></b> Katarretti	<b><u>Komuni</u></b> Katarretti
<b>Disturbi fil-qalb</b>	<b><u>Komuni</u></b> Fibrillazzjoni atrijali	<b><u>Komuni</u></b> Fibrillazzjoni atrijali



<b>Klassi tas-Sistemi u tal- Organi/Terminu Preferut</b>	<b>Ir-Reazzjonijiet Avversi Kollha /Frekwenza</b>	<b>Reazzjonijiet Avversi ta' Grad 3-4 /Frekwenza</b>
<b>Disturbi vaskulari</b>	<b><u>Komuni</u></b> Trombozi tal-vini profondi Pressjoni baxxa Pressjoni għolja	<b><u>Komuni</u></b> Pressjoni baxxa Pressjoni għolja  <b><u>Mhux komuni</u></b> Trombozi tal-vini profondi
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>	<b><u>Komuni Hafna</u></b> Dispnea Soghla  <b><u>Komuni</u></b> Embolizmu pulmonari	<b><u>Komuni</u></b> Embolizmu pulmonari Dispnea
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	<b><u>Komuni Hafna</u></b> Dijarea Rimettar Dardir Stitikezza  <b><u>Komuni</u></b> Ugħigh addominali Ugħigh fin-naħa ta' fuq taż-żaqq Stomatite Ħalq xott Nefha addominali	<b><u>Komuni</u></b> Dijarea Rimettar Ugħigh addominali Stitikezza  <b><u>Mhux komuni</u></b> Ugħigh fin-naħa ta' fuq taż-żaqq Stomatite Dardir Nefha addominali
<b>Disturbi fil-ġilda u fit- tessuti ta' taħt il-ġilda</b>	<b><u>Komuni</u></b> Raxx	<b><u>Komuni</u></b> Raxx
<b>Disturbi muskoluskelettriċi u tat- tessuti konnettivi</b>	<b><u>Komuni Hafna</u></b> Dgħufija fil-muskoli Ugħigh fid-dahar  <b><u>Komuni</u></b> Ugħigh fl-ghadam Spazmi tal-muskoli	<b><u>Komuni</u></b> Dgħufija fil-muskoli Ugħigh fid-dahar  <b><u>Mhux komuni</u></b> Ugħigh fl-ghadam
<b>Disturbi fil-kliewi u fis- sistema urinarja</b>	<b><u>Komuni</u></b> Ħsara akuta tal-kliewi Ħsara kronika tal-kliewi Żamma tal-awrina	<b><u>Komuni</u></b> Ħsara akuta tal-kliewi Ħsara kronika tal-kliewi Żamma tal-awrina

<b>Klassi tas-Sistemi u tal-Organi/Terminu Preferut</b>	<b>Ir-Reazzjonijiet Avversi Kollha /Frekwenza</b>	<b>Reazzjonijiet Avversi ta' Grad 3–4 /Frekwenza</b>
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	<b><u>Komuni Hafna</u></b> Gheja kbira Deni Edema periferali  <b><u>Komuni</u></b> Ugħigh mhux kardijaku fis-sider Edema	<b><u>Komuni</u></b> Gheja kbira Deni Ugħigh mhux kardijaku fis-sider Edema periferali Edema
<b>Investigazzjonijiet</b>	<b><u>Komuni</u></b> Żieda f'alanine aminotransferase Tnaqqis fil-piż	<b><u>Komuni</u></b> Tnaqqis fil-piż  <b><u>Mhux komuni</u></b> Żieda f'alanine aminotransferase
<b>Korriment, avveniment u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</b>	<b><u>Komuni</u></b> Waqgħat	<b><u>Mhux komuni</u></b> Waqgħat

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

- *Pomalidomide flimkien ma' dexamethasone*

Fl-istudju randomizzat CC-4047-MM-003, 302 pazjenti b'majeloma multipla li rkadiet u refrattorja kienu esposti għal 4 mg ta' pomalidomide mogħtija darba kuljum għal 21 jum ta' kull ċiklu ta' 28 jum flimkien ma' doża baxxa ta' dexamethasone fil-ġimgħa.

Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti kkurati b'pomalidomide flimkien ma' dexamethasone huma elenkati hawn taħt f'Tabella 8 skont is-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC) u l-frekwenza għar-reazzjonijiet avversi kollha (ADRs) u għal reazzjonijiet avversi ta Grad 3 jew 4.

Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi huma dawk irrappurtati fil-parti tal-istudju dwar pomalidomide flimkien ma' dexamethasone ta' studju CC-4047-MM-003 (n = 302). F'kull SOC u s-sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); u mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ).

**Tabella 8. ADRs irrappurtati fl-istudju kliniku MM-003 f' pazjenti kkurati b' pomalidomide flimkien ma' dexamethasone.**

<b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi/Terminu Preferut</b>	<b>ADRs kollha/Frekwenza</b>	<b>ADRs ta' Grad 3–4/Frekwenza</b>
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	<p><b><u>Komuni Hafna</u></b> Pnewmonja (infezzjonijiet batterjali, virali u fungali, li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi)</p> <p><b><u>Komuni</u></b> Sepsis newtropaenika Bronkopnewmonja Bronkite Infezzjoni fl-apparat respiratorju Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju Nażofaringite Herpes zoster</p>	<p><b><u>Komuni</u></b> Sepsis newtropaenika Pnewmonja (infezzjonijiet batterjali, virali u fungali, li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi) Bronkopnewmonja Infezzjoni fl-apparat respiratorju Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju</p> <p><b><u>Mhux komuni</u></b> Bronkite Herpes zoster</p>
<b>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)</b>	<p><b><u>Mhux komuni</u></b> Karċinoma taċ-ċelluli bażali tal-ġilda, Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda</p>	<p><b><u>Mhux komuni</u></b> Karċinoma taċ-ċelluli bażali tal-ġilda, Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda</p>
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	<p><b><u>Komuni Hafna</u></b> Newtropaenija Tromboċitopenija Lewkopenija Anemija</p> <p><b><u>Komuni</u></b> Newtropaenija bid-deni</p>	<p><b><u>Komuni Hafna</u></b> Newtropaenija Tromboċitopenija Anemija</p> <p><b><u>Komuni</u></b> Newtropaenija bid-deni Lewkopenija</p>
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>	<p><b><u>Komuni Hafna</u></b> Nuqqas ta' aptit</p> <p><b><u>Komuni</u></b> Iperkalemija Iponatremija</p>	<p><b><u>Komuni</u></b> Iperkalemija Iponatremija</p> <p><b><u>Mhux komuni</u></b> Nuqqas ta' aptit</p>
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	<p><b><u>Komuni</u></b> Stat ta' konfużjoni</p>	<p><b><u>Komuni</u></b> Stat ta' konfużjoni</p>

Sistema tal-Klassifika tal-Organi/Terminu Preferut	ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3–4/Frekwenza
Disturbi fis-sistema nervuża	<b><u>Komuni</u></b> Livell baxx ta' koxxjenza Newropatija sensorjali periferali Sturdament Roghda	<b><u>Komuni</u></b> Livell baxx ta' koxxjenza  <b><u>Mhux komuni</u></b> Newropatija sensorjali periferali Sturdament Roghda
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	<b><u>Komuni</u></b> Mejt	<b><u>Komuni</u></b> Mejt
Disturbi vaskulari	<b><u>Komuni</u></b> Tromboži tal-vini profondi	<b><u>Mhux komuni</u></b> Tromboži tal-vini profondi
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	<b><u>Komuni Hafna</u></b> Dispneja Soghla  <b><u>Komuni</u></b> Emboliżmu pulmonari	<b><u>Komuni</u></b> Dispneja  <b><u>Mhux komuni</u></b> Emboliżmu pulmonari Soghla
Disturbi gastrointestinali	<b><u>Komuni Hafna</u></b> Dijarea Dardir Stitikezza  <b><u>Komuni</u></b> Rimettar Emorraġija gastrointestinali	<b><u>Komuni</u></b> Dijarea Rimettar Stitikezza  <b><u>Mhux komuni</u></b> Dardir Emorraġija gastrointestinali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	<b><u>Mhux komuni</u></b> Iperbilirubinemija	<b><u>Mhux komuni</u></b> Iperbilirubinemija
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	<b><u>Komuni</u></b> Raxx Ħakk tal-ġilda	<b><u>Komuni</u></b> Raxx
Disturbi muskuluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	<b><u>Komuni Hafna</u></b> Ugħigh fl-ghadam Spażmi tal-muskoli	<b><u>Komuni</u></b> Ugħigh fl-ghadam  <b><u>Mhux komuni</u></b> Spażmi tal-muskoli
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	<b><u>Komuni</u></b> Insuffiċjenza tal-kliwi Żamma tal-awrina	<b><u>Komuni</u></b> Insuffiċjenza tal-kliwi  <b><u>Mhux komuni</u></b> Żamma tal-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	<b><u>Komuni</u></b> Ugħigh pelviku	<b><u>Komuni</u></b> Ugħigh pelviku
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	<b><u>Komuni Hafna</u></b> Gheja kbira Deni	<b><u>Komuni</u></b> Gheja kbira Deni

Sistema tal-Klassifika tal-Organi/Terminu Preferut	ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3–4/Frekwenza
	Edema periferali	Edema periferali
<b>Investigazzjonijiet</b>	<b><u>Komuni</u></b> Tnaqqis fl-ghadd tan-newtrofili Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demm Tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits Żieda f' alanine aminotransferase	<b><u>Komuni</u></b> Tnaqqis fl-ghadd tan-newtrofili Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demm Tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits Żieda f' alanine aminotransferase

Lista ta' reazzjonijiet avversi wara t-tqegħid fis-suq miġbura f' tabella

Flimkien mar-reazzjonijiet avversi t'hawn fuq identifikati mill-provi kliniċi piviali, it-Tabella 9 li ġejja nkisbet minn dejta miġbura minn sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq.

**Tabella 9. ADRs irrappurtati fl-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq f' pazjenti kkurati b' pomalidomide**

Sistema tal-Klassifika tal-Organi/Terminu Preferut	Ir-Reazzjonijiet Avversi Kollha /Frekwenza	Reazzjonijiet Avversi ta' Grad 3–4 /Frekwenza
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	<b><u>Mhux Maghrufa</u></b> Attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B	<b><u>Mhux Maghrufa</u></b> Attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B
<b>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</b>	<b><u>Komuni</u></b> Panċitopenija	<b><u>Komuni</u></b> Panċitopenija
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>	<b><u>Komuni</u></b> Iperuriċemija  <b><u>Mhux komuni</u></b> Sindrome tal-lisi tat-tumur	<b><u>Komuni</u></b> Iperuriċemija  <b><u>Mhux komuni</u></b> Sindrome tal-lisi tat-tumur
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	<b><u>Komuni</u></b> Emorraġija intrakranjali  <b><u>Mhux komuni</u></b> Inċident ċerebrovaskulari	<b><u>Mhux komuni</u></b> Inċident ċerebrovaskulari Emorraġija intrakranjali
<b>Disturbi fil-qalb</b>	<b><u>Komuni</u></b> Insuffiċjenza kardijaka Fibrillazzjoni atrijali Infart mijokardijaku	<b><u>Komuni</u></b> Insuffiċjenza kardijaka Fibrillazzjoni atrijali  <b><u>Mhux komuni</u></b> Infart mijokardijaku
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	<b><u>Komuni</u></b> Anġjoedema Urtikarja	<b><u>Mhux komuni</u></b> Anġjoedema Urtikarja
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>	<b><u>Komuni</u></b> Epistassi Mard interstizjali tal-pulmun	<b><u>Mhux komuni</u></b> Epistassi Mard interstizjali tal-pulmun

Sistema tal-Klassifika tal-Organi/Terminu Preferut	Ir-Reazzjonijiet Avversi Kollha /Frekwenza	Reazzjonijiet Avversi ta' Grad 3-4 /Frekwenza
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	<u>Mhux komuni</u> Epatite	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	<u>Mhux Magħrufa</u> Reazzjoni tal-Mediċina b'Eosinofilija u Sintomi Sistemici Nekrolisi Epidermal Tossika Sindrome ta' Stevens-Johnson	<u>Mhux Magħrufa</u> Reazzjoni tal-Mediċina b'Eosinofilija u Sintomi Sistemici Nekrolisi Epidermal Tossika Sindrome ta' Stevens-Johnson
Investigazzjonijiet	<u>Komuni</u> Żieda tal-uric acid fid-demm	<u>Mhux komuni</u> Żieda tal-uric acid fid-demm

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### *Teratogeniċità*

Pomalidomide hu strutturalment relatat ma' thalidomide. Thalidomide hu sustanza attiva teratoġenika umana magħrufa li tikkawża difetti tat-twelid severi li huma ta' periklu għall-ħajja. Instab li pomalidomide kien teratoġeniku kemm fil-firien kif ukoll fil-fniek meta ngħata matul il-perijodu ta' organoġenesi magġuri (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3). Jekk pomalidomide jittiehed matul it-tqala fil-bniedem, wiehed jistenna effett teratoġeniku (ara sezzjoni 4.4).

##### *Newtropsenja u tromboċitopenja*

F'pazjenti li qed jirċievu terapija kombinata b'pomalidomide fi studji kliniċi, in-newtropsenja seħhet f' sa 46.8% tal-pazjenti (41.7% ta' Grad 3 jew 4). In-newtropsenja ma wasslitx għat-twaqqif ta' pomalidomide fl-ebda pazjent u ma kinitx serja b'mod frekwenti.

Newtropsenja bid-deni (FN) kienet irrappurtata f' 3.2-6.7% tal-pazjenti u kienet serja f' 1.8-4.0% tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

F'pazjenti li qed jirċievu terapija kombinata b'pomalidomide fi studji kliniċi, it-tromboċitopenja seħhet f' 27.0-36.7% tal-pazjenti. It-tromboċitopenja kienet ta' Grad 3 jew 4 f' 20.7-27.3% tal-pazjenti, wasslet għal twaqqif ta' pomalidomide f' 0.7% tal-pazjenti u kienet serja f' 0.4-1.7% tal-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

In-newtropsenja u t-tromboċitopenja kellhom tendenza li jseħhu iktar b'mod frekwenti matul l-ewwel 2 ċikli ta' kura b'pomalidomide.

##### *Infezzjoni*

L-infezzjoni kienet l-iktar tossiċità komuni mhux ematoloġika

F'pazjenti li qed jirċievu terapija kombinata b'pomalidomide fi studji kliniċi, kien hemm infezzjoni f' 55.0-80.2% tal-pazjenti (24.0-30.9% ta' Grad 3 jew 4). Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju u pnemonja kienu l-iktar infezzjonijiet li seħhew b'mod frekwenti. Infezzjonijiet fatali (Grad 5) seħhew fi 2.7-4.0% tal-pazjenti. L-infezzjonijiet wasslu għal twaqqif ta' pomalidomide fi 2.0-2.9% tal-pazjenti.

##### *Avvenimenti tromboemboliċi*

Profilassi b'acetylsalicylic acid (u mediċini oħrajn kontra l-koagulazzjoni tad-demm f' pazjenti b'riskju għoli) kienet obligatorja għall-pazjenti kollha fl-istudji kliniċi. It-terapija kontra l-koagulazzjoni tad-demm (hlief jekk tkun kontraindikata) hi rakkomandata (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija kombinata b'pomalidomide fi studji kliniċi, avvenimenti venużi tromboemboliċi (VTE) seħħew fi 3.3-11.5% tal-pazjenti (1.3-5.4% ta' Grad 3 jew 4). VTE ġiet irrappurtata bħal serja f'1.7-4.3% tal-pazjenti, l-ebda reazzjonijiet fatali ma ġew irrappurtati, u VTE kienet assoċjata ma' twaqqif ta' pomalidomide f'sa 1.8% tal-pazjenti.

#### *Newropatija periferali*

- *Pomalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone*

Pazjenti b'newropatija periferali ta'  $\geq$  Grad 2 li baqgħet għaddeġja b'uġigh fi żmien 14-il jum qabel ir-randomizzazzjoni ġew esklużi mill-provi kliniċi. Newropatija periferali seħħet f'55.4% tal-pazjenti (10.8% ta' Grad 3; 0.7% ta' Grad 4). Ir-rati aġġustati għall-esponiment kienu kumparabbli bejn il-gruppi tal-kura. Madwar 30% tal-pazjenti li esperjenzaw newropatija periferali kellhom storja ta' newropatija fil-linja bażi. In-newropatija periferali wasslet għal twaqqif ta' bortezomib f'madwar 12.9% tal-pazjenti, pomalidomide f'1.8% u dexamethasone fi'2.2 - 8.9% tal-pazjenti, rispettivament. Irreferi wkoll għall-SmPC ta' bortezomib.

- *Pomalidomide flimkien ma' dexamethasone*

Pazjenti b'newropatija periferali ta'  $\geq$  Grad 2 li baqgħet għaddeġja ġew esklużi mill-istudji kliniċi. Newropatija periferali seħħet fi 12.3% tal-pazjenti (1.0% ta' Grad 3 jew 4). L-ebda reazzjonijiet ta' newropatija periferali ma ġew irrappurtati bħala serji, u newropatija periferali wasslet għal twaqqif tad-doża f'0.3% tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

#### *Emorraġija*

Disturbi emorraġiċi ġew irrappurtati b'pomalidomide, speċjalment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bħal prodotti mediċinali li jittiehdu fl-istess hin li jżidu s-suxxettibilità għal emorraġija. Avvenimenti emorraġiċi kienu jinkludu epistassi, emorraġija intrakranjali u emorraġija gastrointestinali.

#### *Reazzjonijiet allergiċi u reazzjonijiet severi tal-ġilda*

Anġjoedema u reazzjonijiet severi tal-ġilda li jinkludu SJS, TEN u DRESS kienu irrappurtati bl-użu ta' pomalidomide. Pazjenti bi storja medika ta' raxx sever assoċjat ma' lenalidomide jew thalidomide m'għandhomx jirċievu pomalidomide (ara sezzjoni 4.4).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'[Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Doži ta' pomalidomide li kienu għoljin sa 50 mg bħala doża waħda f'voluntiera f'saħħithom, u 10 mg bħal doži multipli darba kuljum f'pazjenti b'majeloma multipla ġew studjati mingħajr ebda reazzjonijiet avversi serji li ġew irrappurtati li kienu marbuta ma' doża eċċessiva. Fl-istudji, instab li pomalidomide jitneħħa bl-emosodjalisi.

F'każ ta' doża eċċessiva, kura ta' appoġġ hi rrakkomandata.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, Immunosoppressanti oħrajn, Kodiċi ATC: L04AX06

## Mekkanizmu ta' azzjoni

Pomalidomide għandu attività tumoricidjali diretta kontra l-majeloma, attivitajiet immunomodulatorji u jinibixxi l-apoġġ ta' ċelluli stromali għal tkabbir ta' ċelluli tat-tumur ta' majeloma multipla. Speċifikament, pomalidomide jinibixxi l-proliferazzjoni u jinduċi apoptosi ta' ċelluli ematopojetici tat-tumur. Barra dan, pomalidomide jinibixxi l-proliferazzjoni ta' razez ta' ċelluli ta' majeloma multipla rezistenti għal lenalidomide u jaħdem flimkien ma' dexamethasone kemm f'razez ta' ċelluli li huma sensitivi għal lenalidomide u rezistenti għal lenalidomide biex jinduċi l-apoptosi ta' ċelluli tat-tumur. Pomalidomide itejjeb l-immunità medjata ta' ċelluli T u Natural Killer (NK) u jinibixxi l-produzzjoni ta' cytokines proinfjammatorji (eż., TNF- $\alpha$  u IL-6) minn monoċiti. Pomalidomide jinibixxi wkoll l-angjogenesi billi jimblokka l-migrazzjoni u l-adeżjoni ta' ċelluli endoteljali.

Pomalidomide jeħel direttament mal-proteina cereblon (CRBN), li hija parti minn kumpless ta' E3 ligase li jinkludi deoxyribonucleic acid (DNA) damage-binding protein 1 (DDB1), cullin 4 (CUL4), u r-regolatur ta' cullins-1 (Roc1, regulator of cullins-1), u jista' jinibixxi l-awtoubikwitinazzjoni ta' CRBN fil-kumpless. E3 ubiquitin ligases huma responsabbli għall-poliubikwitinazzjoni ta' varjetà ta' proteini substrati, u jistgħu parzjalment jispjegaw l-effetti ċellulari pleiotropici osservati bil-kura b'pomalidomide.

Fil-preżenza ta' pomalidomide *in vitro*, il-proteini substrati Aiolos u Ikaros ikunu fil-mira għall-ubikwitinazzjoni u d-degradazzjoni sussegwenti li twassal għal effetti ċitotossici u immunomodulatorji diretti. *In vivo*, it-terapija b'pomalidomide wasslet għal tnaqqis fil-livelli ta' Ikaros f'pazjenti b'majeloma multipla li rkadiet u li kienet refrattorja għal lenalidomide.

## Effikaċja klinika u sigurtà

- *Pomalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' pomalidomide flimkien ma' bortezomib u doża baxxa ta' dexamethasone (Pom+Btz+LD-Dex) ġew imqabbla ma' bortezomib u doża baxxa ta' dexamethasone (Btz+LD-Dex) fi studju b'hafna ċentri, randomizzat u open-label ta' Fazi III (CC-4047-MM-007), f'pazjenti adulti li fil-passat kienu ttrattati għal majeloma multipla, li kienu rċivew mill-inqas kors wieħed preċedenti, inkluż lenalidomide u li wrew progressjoni tal-marda fl-aħħar terapija jew warajha. Total ta' 559 pazjent ġew irreġistrati u randomizzati fl-istudju: 281 fil-grupp ta' Pom+Btz+LD-Dex u 278 fil-grupp ta' Btz+LD-Dex. 54% tal-pazjenti kienu rġiel bl-età medjana tal-popolazzjoni globali tkun 68 sena (min, mass: 27, 89 sena). Madwar 70% tal-pazjenti kienu refrattorji għal lenalidomide (71.2% f' Pom+Btz+LD-Dex, 68.7% f' Btz+LD-Dex). Madwar 40% tal-pazjenti kienu rkadew għall-ewwel darba u madwar 73% tal-pazjenti kienu rċivew bortezomib bhala kura preċedenti.

Pazjenti fil-grupp ta' Pom+Btz+LD-Dex ingħataw 4 mg ta' pomalidomide mill-halq f'Jiem 1 sa 14 ta' kull ċiklu ta' 21 jum. Bortezomib (1.3 mg/m<sup>2</sup>/doża) ingħata lil pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' studju f'Jiem 1, 4, 8 u 11 ta' ċiklu ta' 21 jum għal Ċikli 1 sa 8, u f'Jiem 1 u 8 ta' ċiklu ta' 21 jum għal Ċikli 9 'il quddiem. Doża baxxa ta' dexamethasone (20 mg/jum [età ≤ 75 sena] jew 10 mg/jum [età > 75 sena]) ingħatat lil pazjenti fiż-żewġ gruppi tal-istudju f'Jiem 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 u 12 ta' ċiklu ta' 21 jum għal Ċikli 1 sa 8, u f'Jiem 1, 2, 8 u 9 ta' kull ċiklu sussegwenti ta' 21 jum għal Ċikli 9 'il quddiem. Id-dozi tnaqqsu u t-trattament ġie interrott b'mod temporanju jew imwaqqaf skont il-bżonn biex tiġi mmanigġjata t-tossicità (ara sezzjoni 4.2).

Il-punt aħħari primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, Progression Free Survival) evalwata minn Independent Response Adjudication Committee (IRAC) skont il-kriterji IMWG bl-użu tal-intenzjoni li l-popolazzjoni tiġi kkurata (ITT, intent to treat). Wara segwitu medjan ta' 15.9 xhur, iż-żmien PFS medjan kien 11.20 xahar (95% CI: 9.66, 13.73) fil-grupp ta' Pom+Btz+LD-Dex. Fil-grupp ta' Btz+LD-Dex, iż-żmien PFS medjan kien ta' 7.1 xhur (95% CI: 5.88, 8.48).

Sommarju tad-*data* globali dwar l-effikaċja hija ppreżentata f'Tabella 10 bl-użu ta' data limitu tas-26 Ott 2017. Il-kurva ta' Kaplan-Meier għal PFS għall-popolazzjoni ITT hi pprovduta f'Figura 1.



**Tabella 10. Sommarju tad-dejta globali dwar l-effikaċja**

	Pom+Btz+LD-Dex (N = 281)	Btz+LD-Dex (N = 278)
<b>PFS (xhur)</b>		
Žmien medjan <sup>a</sup> (95% CI) <sup>b</sup>	11.20 (9.66, 13.73)	7.10 (5.88, 8.48)
HR <sup>c</sup> (95% CI), valur p <sup>d</sup>	0.61 (0.49, 0.77), <0.0001	
<b>ORR, n (%)</b>	82.2 %	50.0%
sCR	9 (3.2)	2 (0.7)
CR	35 (12.5)	9 (3.2)
VGPR	104 (37.0)	40 (14.4)
PR	83 (29.5)	88 (31.7)
OR (95% CI) <sup>e</sup> , valur p <sup>f</sup>	5.02 (3.35, 7.52), <0.001	
<b>DoR (xhur)</b>		
Žmien medjan <sup>a</sup> (95% CI) <sup>b</sup>	13.7 (10.94, 18.10)	10.94 (8.11, 14.78)
HR <sup>c</sup> (95% CI)	0.76 (0.56, 1.02)	

Btz = bortezomib; CI = Intervall ta' kunfidenza (Confidence interval); CR = Rispons komplet (Complete response); DoR = Tul tar-rispons (Duration of response); HR = Proporzjon ta' periklu (Hazard Ratio); LD-Dex = doża baxxa ta' dexamethasone; OR = Odds ratio; ORR = Rata ta' Rispons Globali (Overall response rate); PFS = Sopravivenza minghajr progressjoni (Progression free survival); POM = pomalidomide; PR = Rispons Parzjali (Partial Response); sCR = Rispons komplet strett (Stringent complete response) VGPR = Rispons parzjali tajjeb haġna (Very good partial response).

<sup>a</sup> Il-medjan hu bbażat fuq l-istima Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> 95% CI madwar il-medjan.

<sup>c</sup> Ibbażati fuq mudell tal-perikli proporzjonali Cox.

<sup>d</sup> Il-valur p hu bbażat fuq log-rank test stratifikat.

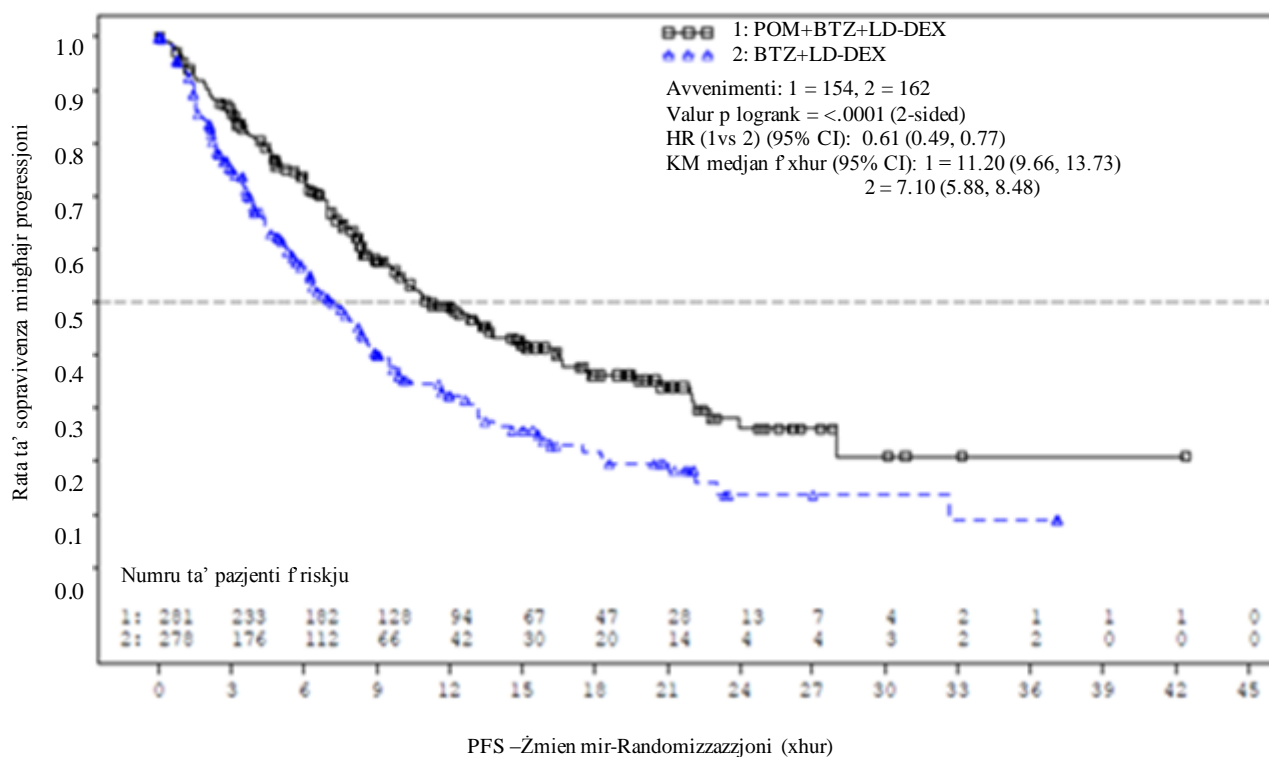
<sup>e</sup> L-odds ratio għal Pom+Btz+LD-Dex: Btz+LD-Dex.

<sup>f</sup> Il-valur p hu bbażat fuq test CMH, stratifikat bl-età (<=75 kontra >75), L-għadd ta' korsijiet preċedenti kontra l-majeloma (1 vs >1), u Beta-2 microglobulin fl-iscreening (< 3.5 mg/L kontra ≥ 3.5 mg/L, ≤ 5.5 mg/L kontra > 5.5 mg/L).

It-tul medjan tal-kura kien 8.8 xhur (12-il ċiklu ta' kura) fil-grupp ta' Pom+Btz+LD-Dex u 4.9 xhur (7 ċikli ta' kura) fil-grupp Btz+LD-Dex.

Il-vantaġġ tal-PFS kien aktar evidenti f' pazjenti li rċievew linja preċedenti waħda biss ta' terapija. F' pazjenti li rċievew linja waħda preċedenti kontra l-majeloma, il-hin għall-PFS medjan kien 20.73 xhur (95% CI: 15.11, 27.99) fil-grupp ta' Pom + Btz + LD-Dex u 11.63 xhur (95% CI: 7.52, 15.74) fil-grupp ta' Btz + LD-Dex. Ġie osservat tnaqqis fir-riskju ta' 46% bil-kura Pom + Btz + LD-Dex (HR = 0.54, 95% CI: 0.36, 0.82).

**Figura 1. Sopravivenza Minghajr Progressjoni Bbażata fuq Evalwazzjoni IRAC ta' Rispons minn Kriterji IMWG (Log Rank Test Stratifikat) (Popolazzjoni ITT)**



Data sa meta ngabret id-data: 26 Ott 2017

Skont analizi interim għal Sopravivenza Globali (OS, Overall Survival), bl-użu tad-data tal-15 ta' Settembru 2018 bhala l-limitu ta' meta ngabret id-data (perjodu ta' segwitu medjan ta' 26.2 xhur), iż-żmien OS medjan mill-istimi Kaplan-Meier kien 40.5 xhur għall-grupp ta' Pom + Btz + LD-Dex u 30.5 xhur għall-grupp ta' Btz + LD-Dex; HR = 0.91, 95% CI: 0.70, 1.18, b'rata globali ta' avvenimenti ta' 43.3%.

- Pomalidomide flimkien ma' dexamethasone

L-effikaċja u s-sigurtà ta' pomalidomide flimkien ma' dexamethasone kienu evalwati fi studju ta' Fażi III, multi-centre, randomizzat, double-blind (CC-4047-MM-003) b'terapija ta' pomalidomide flimkien ma' doża baxxa ta' dexamethasone (POM + LD-Dex) meta mqabbla ma' doża għolja ta' dexamethasone waħdu (HD-Dex) f'pazjenti b'majeloma multipla li rkadiet u refrattorja, li qabel kienu kkurati, li jkunu rċivew mill-inqas żewġ korsijiet ta' kura fil-passat, li jinkludu kemm lenalidomide u bortezomib, u wrew progressjoni tal-marda fl-aħħar terapija. Total ta' 455 pazjent ġew irregistrati fl-istudju: 302 fil-parti tal-istudju dwar POM + LD-Dex u 153 fil-parti tal-istudju dwar HD-Dex. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rġiel (59%) u bojod (79%); il-medjan ta' età għall-popolazzjoni totali kienet ta' 64 sena (minimu, massimu: 35, 87 sena).

Pazjenti fil-parti tal-istudju dwar POM + LD-Dex ingħataw 4 mg ta' pomalidomide mill-halq f'jiem 1 sa 21 ta' kull ċiklu ta' 28 jum. LD-Dex (40 mg) ingħata darba kuljum f'jiem 1, 8, 15 u 22 ta' ċiklu ta' 28 jum. Fil-parti tal-istudju dwar HD-Dex, dexamethasone (40 mg) ingħata darba kuljum f'jiem 1 sa 4, 9 sa 12, u 17 sa 20 ta' ċiklu ta' 28 jum. Pazjenti ta' > 75 sena bdew il-kura b'20 mg ta' dexamethasone. Il-kura kompliet sakemm il-pazjenti kellhom progressjoni tal-marda.

Ir-riżultat aħhari ta' l-effikaċja primarja kienet sopravivenza hielsa mill-progressjoni minn International Myeloma Working Group (kriterji IMWG). Għall-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata (ITT, intention to treat), il-medjan taż-żmien PFS minn evalwazzjoni tal-Independent Review Adjudication Committee (IRAC) ibbażat fuq kriterji IMWG kien ta' 15.7 ġimghat (95%

CI: 13.0, 20.1) fil-parti tal-istudju dwar Pom + LD-Dex; l-istima tar-rata ta' sopravivenza ta' 26 ġimgħa hielsa minn xi avveniment kienet ta' 35.99% ( $\pm 3.46\%$ ). Fil-parti tal-istudju dwar HD-Dex, il-medjan taż-żmien PFS kien ta' 8.0 ġimgħat (95% CI: 7.0, 9.0); l-istima tar-rata ta' sopravivenza ta' 26 ġimgħa kienet ta' 12.15% ( $\pm 3.63\%$ ).

Il-PFS ġiet evalwata f' diversi sottogrupperi rilevanti: sess, razza, stat ta' prestazzjoni ECOG, fatturi ta' stratifikazzjoni (età, popolazzjoni bil-marda, terapiji kontra l-majeloma fil-passat [2, > 2]), parametri magħżula ta' sinifikat pronjostiku (linja bażi tal-livell ta' beta-2 microglobulin, livelli ta' albumina fil-linja bażi, indeboliment tal-kliewi fil-linja bażi, u riskju ċitogeniku), u esponiment u refrattorjetà għal terapiji kontra l-majeloma fil-passat. Irrispettivament mis-sottogrupp evalwat, il-PFS kien generalment konsistenti ma' dak osservat fil-popolazzjoni ITT għaž-żewġ gruppi tal-kura.

PFS qed tintwera fil-qosor f' Tabella 11 għall-popolazzjoni ITT. Il-kurva ta' Kaplan-Meier għal PFS għall-popolazzjoni ITT tidher f' Figura 2.

**Tabella 11. Żmien għal Sopravivenza Mingħajr Progressjoni minn Evalwazzjoni IRAC Ibbażata fuq Kriterji IMWG (Log Rank Test Stratifikat) (Popolazzjoni ITT)**

	<b>Pom+LD-Dex (N=302)</b>	<b>HD-Dex (N=153)</b>
Sopravivenza hielsa mill-progressjoni (PFS), N	302 (100.0)	153 (100.0)
Iċċensurat, n (%)	138 (45.7)	50 (32.7)
Ipprogressaw/mietu, n (%)	164 (54.3)	103 (67.3)
<b>Żmien għal Sopravivenza Hielsa mill-Progressjoni (ġimgħat)</b>		
Medjan <sup>a</sup>	15.7	8.0
Two sided 95% CI <sup>b</sup>	[13.0, 20.1]	[7.0, 9.0]
Proporzjon ta' Periklu (Pom+LD-Dex:HD-Dex) 2-Sided 95% CI <sup>c</sup>	0.45 [0.35, 0.59]	
Valur P Test Log-Rank Two sided <sup>d</sup>	<0.001	

Nota: CI=Intervall tal-kunfidenza; IRAC=Kumitat Indipendenti ta' Evalwazzjoni; NE = Ma Jistax Jiġi Stmat.

<sup>a</sup> Il-medjan hu bbażat fuq stima ta' Kaplan-Meier.

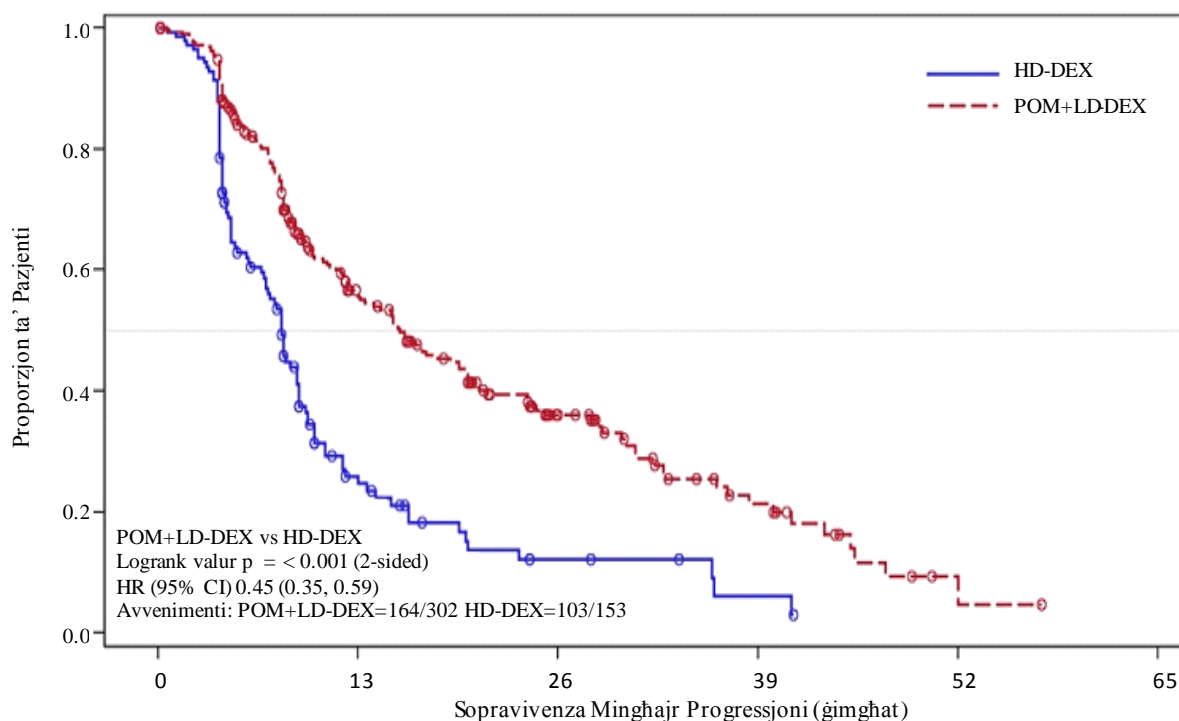
<sup>b</sup> 95% intervall tal-kunfidenza madwar il-medjan taż-żmien għal sopravivenza hielsa mill-progressjoni.

<sup>c</sup> Ibbażat fuq il-mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox li qabbel il-funzjonijiet tal-periklu assoċjati ma' gruppi ta' kura, stratifikati skont l-età ( $\leq 75$  vs  $>75$ ), popolazzjoni bil-marda (refrattorji kemm għal lenalidomide kif ukoll għal bortezomib vs mhux refrattorji għaž-żewġ sustanzi attivi), u n-numru ta' terapiji kontra l-majeloma fil-passat (=2 vs >2).

<sup>d</sup> Il-valur p hu bbażat fuq log-rank test stratifikat bl-istess fatturi ta' stratifikazzjoni bħall-mudell ta' Cox t' hawn fuq.

Data sa meta ngabret id-dejta: 07 ta' Settembru, 2012

**Figura 2. Sopravivenza Minghajr Progressjoni bbażata fuq Evalwazzjoni IRAC ta' Rispons minn Kriterji IMWG (Log Rank Test Stratifikat) (Popolazzjoni ITT)**



Data sa meta ngabret id-dejta: 07 ta' Settembru, 2012

Sopravivenza Totali kienet il-punt ahhari tal-istudju sekondarju ewlieni. Total ta' 226 (74.8%) tal-pazjenti Pom + LD-Dex u 95 (62.1%) tal-pazjenti HD-Dex kienu hajjin sad-data meta ngabret id-dejta (07 ta' Settembru, 2012). Il-medjan ta' zmien OS mill-istimi ta' Kaplan-Meier ma ntlahaqx għall-Pom + LD-Dex, iżda se jkun mistenni li jkun ta' mill-inqas 48 gimgha, li hu l-lower boundary tal-95% CI. Il-medjan ta' zmien OS għall-parti tal-istudju dwar HD-Dex kien ta' 34 gimgha (95% CI: 23.4, 39.9). Ir-rata ta' sena minghajr ebda avveniment kienet ta' 52.6% ( $\pm$  5.72%) għall-parti tal-istudju dwar Pom + LD-Dex u 28.4% ( $\pm$  7.51%) fil-parti tal-istudju dwar HD-Dex. Id-differenza f' OS bejn iż-żewġ partijiet tal-istudju dwar il-kura kienet statistikament sinifikanti ( $p < 0.001$ ).

Sopravivenza totali qed tintwera fil-qosor f' Tabella 12 għall-popolazzjoni ITT. Il-kurva ta' Kaplan-Meier għal OS għall-popolazzjoni ITT hi pprovduta f' Figura 3.

Ibbażat fuq ir-rizultati kemm ta' punti ahharin ta' PFS u OS, id-Data Monitoring Committee stabbilit għal dan l-istudju rakkomanda li l-istudju jitlesta u l-pazjenti fil-parti tal-istudju dwar HD Dex jinqalbu għall-parti tal-istudju dwar Pom + LD-Dex.

**Tabella 12. Sopravivenza Totali: Popolazzjoni ITT**

	Statistika	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
	N	302 (100.0)	153 (100.0)
Iċċensurati	n (%)	226 (74.8)	95 (62.1)
Mietu	n (%)	76 (25.2)	58 (37.9)
Žmien ta' Sopravivenza (gimghat)	Medjan <sup>a</sup>	NE	34.0
	Two sided 95% CI <sup>b</sup>	[48.1, NE]	[23.4, 39.9]

	Statistika	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
Proporzjon ta' Periklu (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [Two sided 95% CI <sup>c</sup> ]		0.53[0.37, 0.74]	
Valur P Test Log-Rank Two sided <sup>d</sup>		<0.001	

Nota: CI=Intervall ta' kunfidenza. NE = Ma Jistax Jiġi Stmat.

<sup>a</sup> Il-medjan hu bbażat fuq stima ta' Kaplan-Meier.

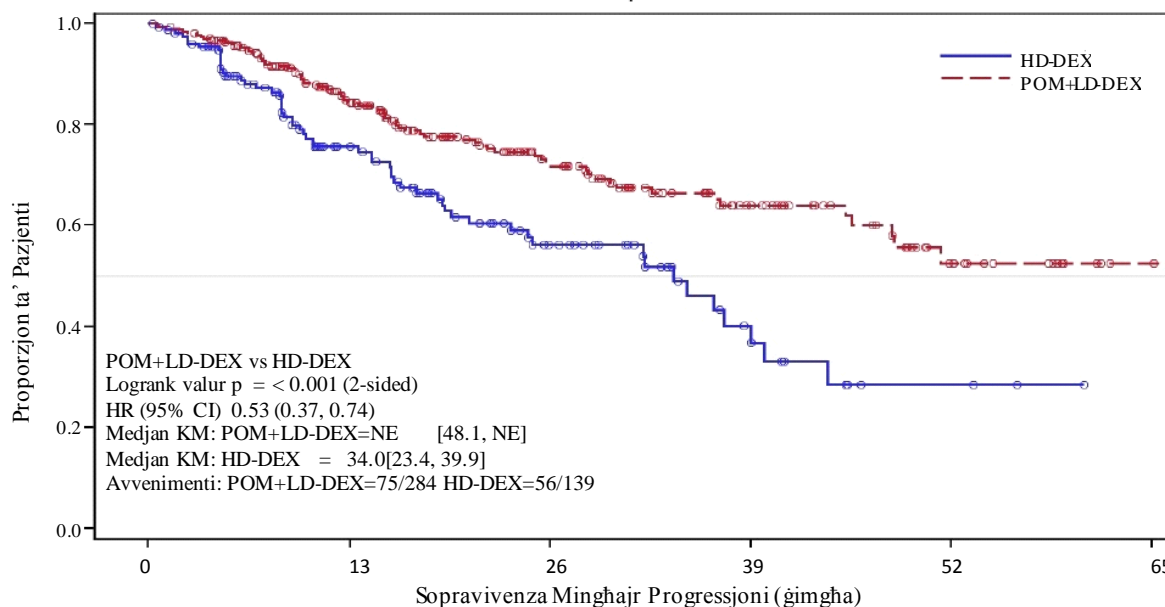
<sup>b</sup> 95% intervall tal-kunfidenza madwar il-medjan taż-żmien għal sopravivenza.

<sup>c</sup> Ibbażat fuq il-mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox li qabbel il-funzjonijiet tal-periklu assoċjati ma' gruppi ta' kura, stratifikati skont l-età.

<sup>d</sup> Il-valur p hu bbażat fuq log-rank test mhux stratifikat.

Data sa meta ngābret id-dejta: 07 ta' Settembru, 2012

**Figura 3. Kurva ta' Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Totali (Popolazzjoni ITT)**



Data sa meta ngābret id-dejta: 07 ta' Settembru, 2012

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Pomalidomide jiġi assorbit b'koncentrazzjoni massima fil-plażma ( $C_{max}$ ) li ssehh bejn 2 u 3 sigħat u jiġi assorbit b'mill-inqas 73% wara l-ghoti ta' doża waħda orali. L-esponiment sistemiku (AUC) ta' pomalidomide jżjed b'mod li hu bejn wieħed u iehor lineari u proporzjonali għad-doża. L-akkumulazzjoni hi minima jew ma gietx osservata. Wara dozi multipli, pomalidomide ikollu proporzjon ta' akkumulazzjoni bejn 27 sa 31% fuq l-AUC.

L-ghoti flimkien ma' ikla b'ammont għoli ta' xaħam u ammont għoli ta' kaloriji inaqqas il-grad ta' assorbiment, li jirriżulta fi tnaqqis fil-medja tas- $C_{max}$  fil-plażma b'madwar 27%, iżda għandu effett minimu fuq il-grad totali ta' assorbiment bi tnaqqis biss ta' 8% fil-medja tal-AUC. Għalhekk pomalidomide jista' jingħata mingħajr ma jingħata kas tat-tehid tal-ikel.

### Distribuzzjoni

Pomalidomide għandu medja ta' volum apparenti ta' distribuzzjoni ( $V_d/F$ ) bejn 62 u 138 L fl-istat fiss. Pomalidomide jiġi ddistribwit fis-simen ta' individwi f'saħħithom f'koncentrazzjoni ta' madwar 67% tal-livell fil-plażma 4 sigħat wara d-doża (madwar  $T_{max}$ ) wara erbat jjiem ta' dożaġġ darba kuljum ta'

2 mg. *In vitro*, it-twaħħil ta' pomalidomide enantiomers ma' proteini fil-plażma umana jvarja minn 12% sa 44%, u mhuwiex dipendenti fuq il-konċentrazzjoni.

### Bijotrasformazzjoni

Pomalidomide hu l-komponent maġġuri li jkun jiċċirkola (madwar 70% ta' radjuattività fil-plażma) *in vivo* f' individwi f' saħħithom li rċivew doża orali waħda ta' [<sup>14</sup>C]-pomalidomide (2 mg). L-ebda metaboliti ma kienu preżenti ta' >10% meta mqabbel mar-radjuattività ġenitur jew totali fil-plażma.

Il-passaġġi metabolici predominanti ta' radjuattività imneħħija huma hydroxylation bi glukoronidazzjoni sussegwenti, jew idrolisi. *In vitro*, CYP1A2 u CYP3A4 ġew identifikati bħala l-enzimi primarji involuti f' hydroxylation ta' pomalidomide medjata minn CYP, b'kontribuzzjonijiet żgħar addizzjonali minn CYP2C19 u CYP2D6. Pomalidomide hu wkoll substrat ta' glikoproteina P *in vitro*. L-ġhoti flimkien ta' pomalidomide mal-inibitur qawwi ta' CYP3A4/5 u P-gp ketoconazole, jew l-induttur qawwi ta' CYP3A4/5 carbamazepine, ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment għal pomalidomide. L-ġhoti flimkien tal-inibitur qawwi ta' CYP1A2 fluvoxamine ma' pomalidomide fil-preżenza ta' ketoconazole, zied il-medja tal-esponiment għal pomalidomide b' 107% b' intervall ta' kunfidenza ta' 90% [91% sa 124%] meta mqabbel ma' pomalidomide flimkien ma' ketoconazole. Fit-tieni studju biex jevalwa l-kontribuzzjoni ta' inibitur ta' CYP1A2 waħdu għal bidliet fil-metabolizmu, l-ġhoti flimkien ta' fluvoxamine waħdu ma' pomalidomide zied l-esponiment medju għal pomalidomide b' 125%, b' intervall ta' kunfidenza ta' 90% [98% sa 157%] meta mqabbel ma' pomalidomide waħdu. Jekk l-inibituri qawwi ta' CYP1A2 (eż. ciprofloxacin, enoxacin u fluvoxamine) jingħataw flimkien ma' pomalidomide, naqqas id-doża ta' pomalidomide b' 50%. L-ġhoti ta' pomalidomide f' persuni li jpejpu, meta hu magħruf li t-tipjip tat-tabakk jinduci l-isofoma CYP1A2, ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment għal pomalidomide meta mqabbel ma' dak l-esponiment għal pomalidomide osservat f' persuni li ma jpejpu.

Ibbażat fuq dejta *in vitro*, pomalidomide mhuwiex inibitur jew induttur ta' isoenzimi ta' ċitokromu P-450, u ma jinibix kwalunkwe trasportaturi li ġew studjati. Interazzjonijiet klinikament rilevanti bejn medicina u oħra mhumiex anticipati meta pomalidomide jingħata flimkien ma' substrati ta' dawn il-passaġġi.

### Eliminazzjoni

Pomalidomide jiġi eliminat b' medjan ta' half-life fil-plażma ta' madwar 9.5 sigħat f' individwi f' saħħithom u madwar 7.5 sigħat f' pazjenti b' majeloma multipla. Pomalidomide għandu medja ta' tneħħija totali mill-ġisem (CL/F) ta' madwar 7-10 L/siegħa.

Wara ġhoti ta' darba mill-halq ta' [<sup>14</sup>C]-pomalidomide (2 mg) lil individwi f' saħħithom, madwar 73% u 15% tad-doża radjuattiva ġiet eliminata fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament, b' madwar 2% u 8% tar-radiocarbon li ngħata bħala doża jitneħħa bħala pomalidomide fl-awrina u fl-ippurgar.

Pomalidomide jiġi mmetabolizzat b' mod estensiv qabel it-tneħħija, bil-metaboliti li jirriżultaw jitneħħew primarjament fl-awrina. It-3 metaboliti predominanti fl-awrina (iffurmati permezz ta' idrolisi jew hydroxylation bi glukoronidazzjoni sussegwenti) jammontaw għal madwar 23%, 17%, u 12%, rispettivament, tad-doża fl-awrina.

Metaboliti dipendenti fuq CYP jammontaw għal madwar 43% tar-radjuattività totali li tneħħiet, filwaqt li metaboliti idrolitici mhux dipendenti fuq CYP jammontaw għal 25%, u t-tneħħija ta' pomalidomide mhux mibdul kienet tammonta għal 10% (2% fl-awrina u 8% fl-ippurgar).

### Farmakokinetika tal-Popolazzjoni (PK)

Skont analizi tal-FK tal-popolazzjoni bl-użu ta' mudell ta' żewġ kompartimenti, individwi f' saħħithom u pazjenti MM kellhom tneħħija apparenti (CL/F) u volum ċentrali ta' distribuzzjoni apparenti (V<sub>2</sub>/F) komparabbli. F' tessuti periferali, pomalidomide kien preferenzjalment meħud minn tumuri bi tneħħija

ta' distribuzzjoni periferali apparenti (Q/F) u volum ta' distribuzzjoni apparenti ( $V_3/F$ ) 3.7 darbjet u 8 darbjet oghla, rispettivament, minn dak ta' individwi f' saħħithom.

### Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-ghoti ta' pomalidomide lil pazjenti pedjatriki (< 18-il sena).

### Anzjani

Ibbażat fuq analizijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni f' individwi f' saħħithom u f' pazjenti b' majeloma multipla, ma giet osservata l-ebda influwenza sinifikanti tal-età (19-83 sena) fuq it-tneħħija orali ta' pomalidomide. Fi studji kliniċi, l-ebda aġġustament fid-doża ma kien meħtieġa fl-anzjani (> 65 sena) esposti għal pomalidomide (ara sezzjoni 4.2).

### Indeboliment tal-kliewi

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li l-parametri farmakokinetiċi ta' pomalidomide ma ġewx affettwati b' mod notevoli f' pazjenti b' indeboliment tal-kliewi (definiti mit-tneħħija tal-kreatinina jew mir-rata stmata tal-filtrazzjoni glomerulari [eGFR]) meta mqabbla ma' pazjenti b' funzjoni normali tal-kliewi ( $CrCl \geq 60$  mL/minuta). L-esponiment normalizzat medju tal-AUC għal pomalidomide kien ta' 98.2%, b' intervall ta' kunfidenza ta' 90% [77.4% sa 120.6%] f' pazjenti b' indeboliment moderat tal-kliewi ( $eGFR < 30$  sa  $\leq 45$  mL/minuta/ $1.73$  m<sup>2</sup>) meta mqabbla ma' pazjenti b' funzjoni normali tal-kliewi. L-esponiment normalizzat medju tal-AUC għal pomalidomide kien ta' 100.2%, b' intervall ta' kunfidenza ta' 90% [79.7% sa 127.0%] f' pazjenti b' indeboliment sever tal-kliewi li ma kinux jeħtieġu d-dijalisi ( $CrCl < 30$  jew  $eGFR < 30$  mL/minuta/ $1.73$  m<sup>2</sup>) meta mqabbla ma' pazjenti b' funzjoni normali tal-kliewi. L-esponiment normalizzat medju tal-AUC għal pomalidomide żdied b' 35.8%, b' CI ta' 90% [7.5% sa 70.0%] f' pazjenti b' indeboliment sever tal-kliewi li kienu jeħtieġu d-dijalisi ( $CrCl < 30$  mL/minuta li teħtieġ id-dijalisi) meta mqabbla ma' pazjenti b' funzjoni normali tal-kliewi. It-tibdiliet medji fl-esponiment għal pomalidomide f' kull wiehed minn dawn il-gruppi ta' indeboliment tal-kliewi, mhumiex ta' grad li jeħtieġu aġġustamenti fid-doża.

### Indeboliment tal-fwied

Il-parametri farmakokinetiċi nbidlu b' mod moderat f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied (definiti mill-kriterji ta' Child-Pugh) meta mqabbla ma' individwi f' saħħithom. Il-medja tal-esponiment għal pomalidomide żdiedet b' 51%, b' intervall ta' kunfidenza ta' 90% [9% sa 110%] f' pazjenti b' indeboliment hafif tal-fwied meta mqabbla ma' individwi f' saħħithom. Il-medja tal-esponiment għal pomalidomide żdiedet bi 58%, b' intervall ta' kunfidenza ta' 90% [13% sa 119%] f' pazjenti b' indeboliment moderat tal-fwied meta mqabbla ma' individwi f' saħħithom. Il-medja tal-esponiment għal pomalidomide żdiedet bi 72%, b' intervall ta' kunfidenza ta' 90% [24% sa 138%] f' pazjenti b' indeboliment sever tal-fwied meta mqabbla ma' individwi f' saħħithom. Iz-żidiet medji fl-esponiment għal pomalidomide f' kull wiehed minn dawn il-gruppi ta' indeboliment mhumiex ta' grad li għalihom ikun hemm bżonn ta' aġġustamenti fl-iskeda jew fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

## **5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

### Studji dwar tossikologija ta' dozi ripetuti

Fil-firien, l-ghoti kroniku ta' pomalidomide f' dozi ta' 50, 250, u 1000 mg/kg/jum għal 6 xhur kien ittollerat tajjeb. L-ebda riżultati avversi ma ġew osservati f' dozi sa 1000 mg/kg/jum (proporzjon ta' esponiment ta' 175 darba meta mqabbel ma' doża klinika ta' 4 mg).

Fix-xadini, pomalidomide ġie evalwat fi studji b' dozi ripetuti li damu sa 9 xhur. F' dawn l-istudji, ix-xadini wrew sensitività ikbar għall-effetti ta' pomalidomide mill-firien. It-tossicitajiet ewlenin osservati fix-xadini kienu assoċjati ma' sistemi ematopoietici/limforetikulari. Fi studju li dam 9 xhur fix-xadini b' dozi ta' 0.05, 0.1, u 1 mg/kg/jum, il-morbożità u ewtanażja bikrija ta' annimali ġew

osservati fid-doża ta' 1 mg/kg/jum u ġew attribwiti għal effetti immunosoppressivi (infezzjoni bi stafilokokki, tnaqqis ta' limfoċiti fid-demm periferali, infjammazzjoni kronika tal-musrana l-kbira, tnaqqis limfojde istoloġiku u ipoċellularità tal-mudullun) f' esponimenti għoljin ta' pomalidomide (15-il darba tal-proporzjon ta' esponiment ekwivalenti għal doża klinika ta' 4 mg). Dawn l-effetti immunosoppressivi rriżultaw f' ewtanasja bikrija ta' 4 xadini minhabba l-kundizzjoni ta' saħħa batuta (ippurġar mahlul, nuqqas ta' aptit, tnaqqis fit-tehid tal-ikel, u telf ta' piż); evalwazzjoni istopatoloġika ta' dawn l-annimali wriet infjammazzjoni kronika tal-musrana l-kbira u atrofiġja tal-villi tal-musrana ż-żghira. Infezzjoni stafilokokkali ġiet osservata f' 4 xadini; 3 minn dawn l-annimali rrispondew għal kura b' antibijotiċi u 1 miet mingħajr kura. Barra dan, riżultati konsistenti ma' lewkinja majeloġenika akuta wasslu għal ewtanasja ta' xadina 1; osservazzjonijiet kliniċi u patoloġija klinika u/jew tibdil osservat fil-mudullun f' dawn l-annimali kienu konsistenti ma' immunosoppressjoni. Proliferazzjoni ta' kanali tal-bila minima jew hafifa b' żidiet assoċjati f' ALP u GGT ġiet osservata wkoll f' doża ta' 1 mg/kg/jum. Evalwazzjoni ta' annimali li rkupraw indikat li r-riżultati kollha marbuta mal-kura kienu riversibbli wara 8 ġimgħat ta' waqfien ta' dożaġġ, hlief għal proliferazzjoni ta' kanali tal-bila intraepatiċi osservati f' animal 1 fil-grupp ta' doża ta' 1 mg/kg/jum. In-No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) kien ta' 0.1 mg/kg/jum (proporzjon ta' esponiment ta' 0.5 darbiet meta mqabbel ma' doża klinika ta' 4 mg).

### Ġenotossicità/karċinogeneċità

Pomalidomide ma kienx mutageniku f' assaġġi ta' mutazzjoni batterjali u tal-mammiferi, u ma induċiex aberrazzjonijiet kromosomali fil-limfoċiti ta' demm periferali uman jew il-formazzjoni ta' mikronuklei f' eritroċiti polikromatiċi fil-mudullun ta' firien li nġhataw doži sa 2000 mg/kg/jum. Ma sarux studji dwar il-karċinogeneċità.

### Fertilità u żvilupp embrijoniku bikri

Fi studju dwar il-fertilità u żvilupp bikri embrijoniku fil-firien, pomalidomide inġhata lil firien irġiel u nisa f' dożaġġi ta' 25, 250, u 1000 mg/kg/jum. Eżami tal-utru f' Jum tat-Tqala 13 wera tnaqqis fil-medja tan-numru ta' embriji vijabbli u zieda fit-telf ta' wara l-impjantazzjoni fil-livelli kollha ta' dożaġġ. Għalhekk, in-NOAEL għal dawn l-effetti osservati kien ta' <25 mg/kg/jum (I-AUC<sub>24h</sub> kienet ta' 39960 ng•siegħa/mL (nanogrammi•siegħa/millilitri) f' din l-iktar doża baxxa ttestjata, u l-proporzjon ta' esponiment kienet 99 darba meta mqabbel ma' doża klinika ta' 4 mg). Meta l-irġiel ikkurati f' dan l-istudju tghammru ma' nisa mhux ikkurati, il-parametri kollha tal-utru kienu komparabbli mal-kontrolli. Ibbażat fuq dawn ir-riżultati, l-effetti osservati ġew attribwiti għall-kura tan-nisa.

### Żvilupp embrijofetali

Instab li pomalidomide kien teratoġeniku kemm fil-firien kif ukoll fil-fniek meta nġhata matul il-perijodu ta' organoġenesi maġġura. Fi studju li sar fuq il-firien dwar tossiċità embrijofetali waqt l-iżvilupp, malformazzjonijiet ta' assenza ta' buzzieqa tal-awrina, assenza ta' glandola tat-tirojde, u fużjoni u allinjament hażin ta' elementi vertebrali lumbari u toraċiċi (arkati ċentrali u/jew newrali) ġew osservati fil-livelli kollha ta' dożaġġ (25, 250, u 1000 mg/kg/jum).

Ma ġiet osservata l-ebda tossiċità materna f' dan l-istudju. Għalhekk, l-NOAEL materna kien ta' 1000 mg/kg/jum, u l-NOAEL għal tossiċità waqt l-iżvilupp kien ta' < 25 mg/kg/jum (I-AUC<sub>24h</sub> kien ta' 34340 ng•siegħa/mL f' Jum tat-Tqala 17 f' din l-iktar doża baxxa ttestjata, u l-proporzjon ta' esponiment kien ta' 8 darba meta mqabbel ma' doża klinika ta' 4 mg). Fil-fniek, pomalidomide f' dożaġġi li jvarjaw minn 10 sa 250 mg/kg iproduċa malformazzjonijiet embrijofetali waqt l-iżvilupp. Żieda fl-anomaliji kardijaċi ġew osservati fid-doži kollha, b' żidiet sinifikanti f' doża ta' 250 mg/kg/jum. F' doża ta' 100 u 250 mg/kg/jum, kien hemm żidiet żgħar fit-telf ta' wara l-impjantazzjoni u tnaqqis żgħir fil-piżijiet fetali tal-ġisem. F' doża ta' 250 mg/kg/jum, malformazzjonijiet fetali kienu jinkludu anomaliji fir-riglejn jew fid-dirġajn (riglejn ta' wara u/jew ta' quddiem mġhaw ġin u/jew imdawrin, subġajn mhux imwaħħlin jew assenti) u malformazzjonijiet skeletriċi assoċjati (metacarpal mhux ossifikat, phalanx u metacarpal allinjati hażin, subġajn assenti, phalanx mhux ossifikat, u qasba tas-sieq qasira u mhux ossifikati jew mġhaw ġa); twessigh moderat



tal-ventriklju laterali fil-moħħ; pożizzjoni anormali tal-arterja subclavian tal-lemin; lobu intermedju assenti fil-pulmun; kliewi f'pożizzjoni baxxa; morfologija mibdula tal-fwied; pelvis inkomplet jew mhux ossifikat; zieda fil-medja ta' numru iktar min-normal ta' kustilji toraċiċi u tnaqqis fil-medja għal tarsals ossifikati. Tnaqqis żgħir fiż-żieda tal-piż tal-gisem tal-omm, tnaqqis sinifikanti fit-triglycerides, u tnaqqis sinifikanti fil-piżijiet assoluti u relattivi tal-milsa ġew osservati f'dozi ta' 100 u 250 mg/kg/jum. L-NOAEL tal-omm kien ta' 10 mg/kg/jum, u l-NOAEL tal-iżvilupp kien ta' < 10 mg/kg/jum (I-AUC<sub>24h</sub> kien ta' 418 ng•siegħa/mL f' Jum tat-Tqala 19 f'din l-iktar doża baxxa ttestjata, u dan ir-riżultat kien simili għal dak li nkiseb minn doża klinika ta' 4 mg).

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

#### Kontenut tal-kapsula

Mannitol (E421)  
Starch, pregelatinised  
Sodium stearyl fumarate

#### Qoxra tal-kapsula

##### *Imnovid 1 mg kapsuli ibsin*

Gelatin  
Titanium dioxide (E171)  
Indigotine (E132)  
Iron oxide isfar (E172)  
Linka bajda u sewda.

##### *Imnovid 2 mg kapsuli ibsin*

Gelatin  
Titanium dioxide (E171)  
Indigotine (E132)  
Iron oxide isfar(E172)  
Erythrosin (E127)  
Linka bajda.

##### *Imnovid 3 mg kapsuli ibsin*

Gelatin  
Titanium dioxide (E171)  
Indigotine (E132)  
Iron oxide isfar (E172)  
Linka bajda.

##### *Imnovid 4 mg kapsuli ibsin*

Gelatin,  
Titanium dioxide (E171),  
Indigotine (E132),  
Brilliant blue FCF (E133)  
Linka bajda.

#### Linka tal-istampar

##### *Imnovid 1 mg kapsuli ibsin*

*Linka bajda*  
Shellac  
Titanium dioxide (E171)

Simeticone  
Propylene glycol (E1520)  
Ammonium hydroxide (E527)

*Linka sewda*  
Shellac,  
Iron oxide iswed (E172)  
Propylene glycol (E1520)  
Ammonium hydroxide (E527)

*Imnovid 2 mg kapsuli ibsin, Innovid 3 mg kapsuli ibsin, Innovid 4 mg kapsuli ibsin*

*Linka bajda*  
Shellac  
Titanium dioxide (E171)  
Simeticone  
Propylene glycol (E1520)  
Ammonium hydroxide (E527).

## **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

4 snin.

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Il-kapsuli huma ppakkjati f'folji tal-Polyvinyl chloride (PVC)/ polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) b'fojl tal-aluminju li tista' timbuttah biex tiffthu.

Daqs tal-pakkett ta' 14-il jew 21 kapsula.  
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Il-kapsuli m'għandhomx jinfethu jew jitgħaffġu. Jekk it-trab minn pomalidomide imiss mal-ġilda, il-ġilda għandha tinhasel immedjament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk pomalidomide imiss mal-membrani mukużi, dawn għandhom jitlaha lhu bir-reqqa bl-ilma.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali. Il-prodott mediċinali mhux użat għandu jittiehed lura għand l-ispizjar.

## **7. DEJENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
L-Olanda

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### Imnovid 1 mg kapsuli ibsin

EU/1/13/850/001

EU/1/13/850/005

### Imnovid 2 mg kapsuli ibsin

EU/1/13/850/002

EU/1/13/850/006

### Imnovid 3 mg kapsuli ibsin

EU/1/13/850/003

EU/1/13/850/007

### Imnovid 4 mg kapsuli ibsin

EU/1/13/850/004

EU/1/13/850/008

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 05 ta' Awwissu 2013

Data tal-aħhar tiġdid: 11/07/2018

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-  
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI  
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU  
SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Celgene Distribution B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
L-Olanda

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti għas-sottomissjoni ta' rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti huwa ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
  - Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi mmodifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
  - **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**
1. Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jfittiehem dwar id-dettalji ta' sistema ta' distribuzzjoni ma' l-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali u jrid jimplementa programm bħal dan b'mod nazzjonali biex jiżgura li:
    - Qabel il-lanċjar, it-tobba kollha li jkollhom l-intenzjoni li jagħtu riċetta għal pomalidomide, u l-ispizjara kollha li jistgħu jagħtu pomalidomide, jirċievu Komunikazzjoni Diretta tal-Professjonisti fil-Qasam tas-Saħħa kif deskritt hawn taht.
    - Qabel ma jagħtu r-riċetta (fejn xieraq, u bi ftehim ma' l-Awtorità Kompetenti Nazzjonali, l-għoti tal-mediċina) il-Professjonisti fil-Qasam tas-Saħħa kollha li jkollhom l-intenzjoni li jagħtu riċetta (u jagħtu) ta' pomalidomide jgħu pprovduti b'pakkett ta' tagħrif għat-tobba li jkun fih dan li ġej:
      - Kitt edukattiv tal-Professjonisti fil-Qasam tas-Saħħa

- Pamflets edukattivi għall-pazjenti
  - Kards tal-pazjent
  - Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SPC) u Fuljett ta' Tagħrif u Tikketta
2. Id-Detentur ta' L-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jimplementa Programm tal-Prevenzjoni tat-Tqala (PPP, *Pregnancy Prevention Programme*) f'kull Stat Membru. Id-dettalji tal-PPP għandhom jiġu miftehma ma' l-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali f'kull Stat Membru u lesti qabel it-tqeghid fis-suq tal-prodott.
  3. Id-Detentur ta' L-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jaqbel dwar il-kliem finali tal-Komunikazzjoni Diretta tal-Professjonisti fil-Qasam tas-Saħha u l-kontenut tal-pakkett ta' tagħrif għat-tobba ma' l-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali f'kull Stat Membru u jiżgura li l-materjali fihom l-elementi essenzjali kif deskritti hawn taht.
  4. Id-Detentur ta' L-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jaqbel dwar l-implimentazzjoni tas-sistema tal-kard tal-pazjent f'kull Stat Membru.

### **Elementi essenzjali li għandhom jiddahhlu**

#### **Komunikazzjonijiet Diretti tal-Professjonisti fil-Qasam tas-Saħha (Qabel it-Tnedija)**

Il-Komunikazzjoni Diretta tal-Professjonist fil-Qasam tas-Saħha għandha tkun tikkonsisti f'żewġ partijiet:

- Il-kliem ewlieni kif maqbul mis-CHMP.
- Htiġijiet speċifiċi nazzjonali maqbula ma' l-Awtorità Kompetenti Nazzjonali dwar:
  - Distribuzzjoni tal-prodott
  - Biex tiżgura li l-mizuri adattati kollha twettqu qabel ma jinghata pomalidomide

#### **Il-Kitt Edukattiv tal-Professjonist fil-Qasam tas-Saħha**

Il-Kitt Edukattiv tal-Professjonisti fil-Qasam tas-Saħha ser ikun fih l-elementi li ġejjin:

- Sfond fil-qosor dwar pomalidomide u l-indikazzjoni liċenzjata tiegħu
- Id-dewmien massimu tal-preskrizzjoni
  - 4 ġimgħat għal nisa li jista' jkollhom it-tfal
  - 12-il ġimgħa għall-irġiel u nisa li ma jistax ikollhom tfal.
- Il-htieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni tal-fetu minhabba t-teratoġenicità ta' pomalidomide fl-animali u l-effett teratoġeniku mistenni ta' pomalidomide fil-bnedmin
- Obbligazzjonijiet tal-professjonist fil-qasam tas-saħha fir-rigward ta' l-ghoti tar-riċetta ta' pomalidomide:
  - Il-htieġa li jipprovdi pariri komprensivi lill-pazjenti
  - Li l-pazjenti għandhom ikunu kapaċi li jkunu konformi mal-htigijiet għall-użu sigur ta' pomalidomide
  - Il-htieġa li jipprovdi lill-pazjent bil-pamflets edukattivi adattati għall-pazjent u l-kard tal-pazjent
- Pariri rilevanti dwar is-sigurtà lill-pazjenti kollha
  - Deskrizzjoni u mmaniġġjar ta' tromboċitopenja li tinkludi rati ta' inċidenzi minn studji kliniċi
  - Deskrizzjoni u mmaniġġjar ta' insuffiċjenza kardijaka
  - Rimi ta' medċina mhux meħtieġa
  - Arranġamenti lokali speċifiċi għall-pajjiż għal riċetta biex jinghata pomalidomide
- Deskrizzjoni tal-PPP u l-kategorizzazzjoni ta' pazjenti bbażata fuq is-sess u l-potenzjal li jistgħu jōhorġu tqal
  - *Algorithm* għall-implimentazzjoni tal-PPP
  - Definizzjoni ta' nisa li jista' jkollhom tfal (WCBP, *Women of ChildBearing Potential*) u azzjonijiet li t-tabib għandu jiehu jekk ma jkunx ċert
- Pariri dwar is-sigurtà għal nisa ta' li jistgħu jōhorġu tqal
  - Il-htieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni tal-fetu
  - Deskrizzjoni tal-PPP

- Il-htieġa għal kontraċezzjoni effettiva (anki jekk il-mara jkollha l-amenorrea) u definizzjoni ta' kontraċezzjoni effettiva
  - Kors tat-test tat-tqala
  - Pariri dwar testijiet adattati
  - Qabel tibda l-kura
  - Matul il-kura bbażata fuq il-metodu ta' kontraċezzjoni
  - Wara li tintemm il-kura
- Il-htieġa li twaqqaf pomalidomide immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala
- Il-htieġa li tghid lit-tabib li jkun qed jipprovdi l-kura immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala
- Pariri dwar is-sigurtà għall-irġiel
  - Il-htieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni tal-fetu
  - Il-htieġa li jużaw il-kondoms jekk is-sieħba sesswali hi tqila jew WCBP u ma tuzax kontraċezzjoni (anki jekk ir-raġel kellu vasektomija)
    - Matul il-kura b'pomalidomide
    - Għal ġimgħa wara d-doża finali
  - Li m'għandux jagħti semen jew sperma matul it-terapija (li tinkludi ż-żmien matul l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal 7 ijiem wara t-twaqqif tal-kura b'pomalidomide
  - Li jekk is-sieħba toħroġ tqila waqt li jkun qed jieħu pomalidomide jew ftit wara li jkun waqaf jieħu pomalidomide, hu għandu jinforma lit-tabib li qed jikkurah immedjatament
- Htiġijiet fil-każ ta' tqala
  - Struzzjonijiet biex twaqqaf pomalidomide immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala f'pazjenti nisa
  - Il-htieġa li tirreferi lil tabib li jkun speċjalizzat, jew li għandu esperjenza fit-teratologija u d-dijanjosji tagħha, għal evalwazzjoni u pariri
  - Dettalji lokali tal-kuntatt biex tirrapporta kwalunkwe suspett ta' tqala
  - Formola tar-rappurtaġġ tat-tqala
- Formola ta' konferma tal-pazjent biex tiżgura li l-pazjenti jingħataw il-pariri adattat dwar il-kura, il-metodi ta' kontraċezzjoni u l-prevenzjoni tat-tqala skont is-sess tagħhom u l-istat li jistgħu jōhorgu tqal
- Formoli tar-rappurtaġġ għall-avvenimenti avversi

### **Pamflets edukattivi għall-Pazjenti**

Il-pamflets edukattivi għall-pazjenti għandhom ikunu ta' 3 tipi:

- Pamflet għal pazjenti nisa li jista' jkollhom tfal u s-sħab tagħhom
- Pamflet għal pazjenti nisa li ma jistax ikollhom tfal
- Pamflet għall-pazjenti rġiel

Il-pamflets kollha tal-pazjent għandhom jinkludu l-elementi li ġejjin:

- Li pomalidomide hu teratoġeniku fl-annimali u hu mistenni li jkun teratoġeniku fil-bnedmin
  - Li pomalidomide jista' jikkawża tromboċitopenja, u l-htieġa għal testijiet regolari tad-demem
  - Deskrizzjoni tal-kard tal-pazjent u l-bżonn tagħha
  - Rimi ta' mediċina mhux meħtieġa
  - Gwida dwar l-immaniġġjar ta' pomalidomide għall-pazjenti, persuni li jieħdu hsieħhom u membri tal-familja
  - Arranġamenti nazzjonali jew oħrajn speċifiċi applikabbli biex jingħata pomalidomide wara riċetta
  - Li l-pazjent m'għandux jagħti pomalidomide lill-ebda persuna oħra
  - Li l-pazjent m'għandux jagħti d-demem matul it-terapija (li tinkludi ż-żmien matul l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal sebat ijiem wara t-twaqqif tal-kura b'pomalidomide
  - Li l-pazjent għandu jgħid lit-tabib tiegħu dwar kwalunkwe avvenimenti avversi
- L-informazzjoni li ġejja għandha tiġi pprovduta wkoll fil-pamflet adattat:

### Pamflet għal pazjenti nisa li jista' jkollhom tfal

- Il-htieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni tal-fetu

- Deskrizzjoni tal-PPP
- Il-htieġa għal kontraċezzjoni effettiva, u definizzjoni ta' kontraċezzjoni effettiva
- Skeda tat-test tat-tqala
  - Qabel jibdew l-kura
  - Matul il-kura (li tinkludi ż-żmien matul l-interruzzjonijiet tad-doża), mill-inqas kull 4 ġimgħat minbarra f'każ ta' sterilizzazzjoni tat-tubi kkonfermata
  - Wara li jtemmu il-kura
- Il-htieġa li jwaqqfu pomalidomide immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala
- Il-htieġa li jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala

#### Pamflet għall-pazjenti rġiel

- Il-htieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni tal-fetu
- Il-htieġa li jużaw il-konds jekk is-sieħba sesswali hi tqala jew WCBP u ma tużax kontraċezzjoni (anki jekk ir-raġel kellu vasektomija)
  - Matul il-kura b'pomalidomide (li tinkludi ż-żmien matul l-interruzzjonijiet tad-doża)
  - Għal 7 ijiem wara d-doża finali
- Li jekk l-imsieħba tiegħu tohroġ tqala, għandu jinforma lit-tabib li qed jikkurah immedjatament
- Li m'għandux jagħti semen jew sperma matul il-kura (li tinkludi ż-żmien matul l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal 7 ijiem wara t-twaqqif ta' pomalidomide

#### Kard tal-Pazjent

Il-kard tal-pazjent għandu jkun fiha l-elementi li ġejjin:

- Verifika li ngħata parir adattat
- Dokumentazzjoni ta' l-istat tal-potenzjal li jistgħu johorġu tqal
- Dati li fihom sar it-test tat-tqala u rizzultati
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

<b>Deskrizzjoni</b>	<b>Data mistennija</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biex isir reġistru mingħajr interventi ta' wara l-awtorizzazzjoni ta' pazjenti kkurati b'pomalidomide għal majeloma multipla li rkadiet u refrattorja biex timmonitorja l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina f'sitwazzjonijiet li jistgħu jiġru fil-verità, u biex timmonitorja l-implimentazzjoni u l-konformità ta' Celgene PPP, u l-użu off-label u sistema ta' distribuzzjoni kkontrollata fuq bażi ta' pajjiż bi ftehim mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti rilevanti (ie., monitoraġġ tat-tlestija tal-Karta tal-Pazjent).</li> </ul>	Rapport finali dwar studju kliniku 31 ta' Awwissu, 2023
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studju tal-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES, post-authorisation efficacy study) MM-007: Sabiex tiġi investigata iżjed l-effikaċja ta' pomalidomide li jingħata flimkien ma' bortezomib u dexamethasone għall-kura ta' pazjenti adulti li għandhom majeloma multipla li ngħataw mill-inqas kors ta' trattament wieħed preċedenti inkluż lenalidomide, l-MAH għandu jissottometti l-analiżi finali ta' OS mill-istudju ta' fażi 3, randomizzat u open-label MM-007.</li> </ul>	30 ta' Settembru 2021



**ANNEX III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imnovid 1 mg kapsuli ibsin

pomalidomide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha 1 mg ta' pomalidomide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il kapsula iebsa.

21 kapsula iebsa.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

TWISSIJA: Riskju ta' difetti severi tat-twelid. Tużax meta tkun tqila jew qed tredra'.  
Inti trid issegwi il-Programm tal-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Imnovid.

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Prodott mediċinali mhux użat għandu jittiehed lura għand l-ispizjar.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/13/850/005 (Daqs tal-pakkett ta' 14-il kapsula iebsa)  
EU/1/13/850/001 (Daqs tal-pakkett ta' 21 kapsula iebsa)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imnovid 1 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imnovid 1 mg kapsuli ibsin  
pomalidomide

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Celgene Europe B.V.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imnovid 2 mg kapsuli ibsin  
pomalidomide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha 2 mg ta' pomalidomide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il kapsula iebsa.  
21 kapsula iebsa.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

TWISSIJA: Riskju ta' difetti severi tat-twelid. Tużax meta tkun tqila jew qed tredra'.  
Inti trid issegwi il-Programm tal-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Imnovid.

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Prodott mediċinali mhux użat għandu jittiehed lura għand l-ispizjar.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/13/850/006 (Daqs tal-pakkett ta' 14-il kapsula iebsa)  
EU/1/13/850/002 (Daqs tal-pakkett ta' 21 kapsula iebsa)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imnovid 2 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imnovid 2 mg kapsuli ibsin  
pomalidomide

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Celgene Europe B.V.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imnovid 3 mg kapsuli ibsin

pomalidomide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha 3 mg ta' pomalidomide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il kapsula iebsa.

21 kapsula iebsa.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

TWISSIJA: Riskju ta' difetti severi tat-twelid. Tużax meta tkun tqila jew qed treda'.  
Inti trid issegwi il-Programm tal-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Innovid.

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Prodott mediċinali mhux użat għandu jittiehed lura għand l-ispizjar.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/13/850/007 (Daqs tal-pakkett ta' 14-il kapsula iebsa)  
EU/1/13/850/003 (Daqs tal-pakkett ta' 21 kapsula iebsa)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imnovid 3 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imnovid 3 mg kapsuli ibsin  
pomalidomide

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Celgene Europe B.V.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imnovid 4 mg kapsuli ibsin

pomalidomide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha 4 mg ta' pomalidomide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il kapsula iebsa.

21 kapsula iebsa.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

TWISSIJA: Riskju ta' difetti severi tat-twelid. Tużax meta tkun tqila jew qed tredra'.

Inti trid issegwi il-Programm tal-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Imnovid.

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPECJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Prodott mediċinali mhux użat għandu jittiehed lura għand l-ispizjar.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/13/850/008 (Daqs tal-pakkett ta' 14-il kapsula iebša)  
EU/1/13/850/004 (Daqs tal-pakkett ta' 21 kapsula iebša)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imnovid 4 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imnovid 4 mg kapsuli ibsin  
pomalidomide

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Celgene Europe B.V.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Imnovid 1 mg kapsuli ibsin**  
**Imnovid 2 mg kapsuli ibsin**  
**Imnovid 3 mg kapsuli ibsin**  
**Imnovid 4 mg kapsuli ibsin**  
pomalidomide

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

**Imnovid hu mistenni li jikkawża difetti severi tat-twelid u jista' jwassal għall-mewt ta' tarbija mhux imwiela.**

- Tiħux din il-mediċina jekk inti tqila jew jekk tista' tinqabad tqila.
- Trid issegwi l-pariri dwar il-kontraċezzjoni deskritti f'dan il-fuljett.

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Imnovid u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Imnovid
3. Kif għandek tiehu Imnovid
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Imnovid
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### **1. X'inhu Imnovid u għalxiex jintuża**

**X'inhu Imnovid**

Imnovid fih is-sustanza attiva 'pomalidomide'. Din il-mediċina hi relatata ma' thalidomide u tappartjeni għal grupp ta' mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni (id-difiża naturali tal-ġisem).

**Għalxiex jintuża Imnovid**

Imnovid jintuża għall-kura ta' adulti li jkollhom tip ta' kanċer imsejjaħ 'majeloma multipla'.

Imnovid jintuża jew ma':

- **żewġ mediċini oħra** - imsejja 'bortezomib' (tip ta' mediċina tal-kimoterapja) u 'dexamethasone' (mediċina kontra l-infjammazzjoni) f'persuni li jkunu hađu mill-inqas kura waħda oħra - inkluż lenalidomide.

**Jew**

- **mediċina oħra** - imsejja 'dexamethasone' f'persuni li l-majeloma tagħhom tkun marret għall-aġar, minkejja li jkunu hađu mill-inqas żewġ kuri oħrajn - inklużi lenalidomide u bortezomib.



## **X'inhil majeloma multipla?**

Majeloma multipla hi tip ta' kanċer li jaffettwa ċertu tip ta' ċellula bajda tad-demm (imsejha ċ- 'ċellula tal-plażma'). Dawn iċ-ċelluli jikbru bla kontroll u jakkumulaw fil-mudullun. Dan jirrizulta fi ħsara lill-ġhadam u l-kliewi.

Il-majeloma multipla ġeneralment ma tistax tiġi kkurata. Madankollu, il-kura tista' tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda, jew iġġieghelhom jisparixxu għal perijodu ta' żmien. Meta dan jiġri, jissejjaħ 'rispons'.

## **Kif jahdem Imnovid**

Imnovid jahdem b'numru ta' modi differenti:

- billi jwaqqaf liċ-ċelluli tal-majeloma milli jiżviluppaw
- billi jstimula lis-sistema immuni biex tattakka liċ-ċelluli tal-kanċer
- billi jwaqqaf il-formazzjoni ta' kanali tad-demm li jissupplixxu ċ-ċelluli tal-kanċer.

### Il-benefiċċju tal-użu ta' Imnovid ma' borteżomib u dexamethasone

Meta Imnovid jintuża ma' borteżomib u dexamethasone, f'persuni li hađu mill-inqas kura waħda oħra, jista' jwaqqaf il-majeloma multipla milli taqleb għall-aġħar:

- Bħala medja, Imnovid meta jintuża ma' borteżomib u dexamethasone waqqaf il-majeloma multipla milli terġa' titfaċċa sa 11-il xahar - meta mqabbel ma' 7 xhur għal dawk il-pazjenti li użaw biss borteżomib u dexamethasone.

### Il-benefiċċju tal-użu ta' Imnovid ma' dexamethasone

Meta Imnovid jintuża ma' dexamethasone, f'persuni li hađu mill-inqas żewġ kuri oħra, jista' jwaqqaf il-majeloma multipla milli taqleb għall-aġħar:

- Bħala medja, Imnovid meta jintuża ma' dexamethasone, waqqaf il-majeloma multipla milli tiġi lura għal sa 4 xhur meta mqabbel ma' xahrejn għal dawk il-pazjenti li użaw dexamethasone biss.

## **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Imnovid**

### **Tihux Imnovid:**

- jekk inti tqila jew taħseb li int tqila, jew jekk qed tippjana li toħroġ tqila - dan hu minħabba li **Imnovid hu mistenni li jkun ta' ħsara għat-tarbija fil-ġuf**. (Irgiel u nisa li jkun qed jieħdu din il-mediċina jridu jaqraw is-sezzjoni "Tqala, kontraċezzjoni u treddiġh – informazzjoni għan-nisa u l-irġiel" hawn taht).
- jekk tista' toħroġ tqila, hlief jekk issegwi l-mizuri kollha neċessarji ta' prevenzjoni li ma jhallukx toħroġ tqila (ara "Tqala kontraċezzjoni u treddiġh – informazzjoni għan-nisa u l-irġiel."). Jekk tista' toħroġ tqila, it-tabib tiegħek ser jikteb ma' kull riċetta, li l-mizuri neċessarji tiegħu, u ser jagħtik din il-konferma.
- jekk inti allergiku għal pomalidomide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Jekk taħseb li tista' tkun allergiku/a, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir.

Jekk m'intix ċert jekk xi waħda mill-kundizzjonijiet t'hawn fuq tapplikax għalik, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tiehu Imnovid.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Imnovid jekk:

- fil-passat kellek xi emboli tad-demm. Matul il-kura b'Imnovid ikollok zieda fir-riskju li tiżviluppa emboli tad-demm fil-vini u fl-arterji tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li tiehu kuri addizzjonali (eż. warfarin) jew ibaxxi d-doża ta' Imnovid biex inaqqas iċ-ċans li tiżviluppa dawn l-emboli tad-demm.
- qatt kellek reazzjoni allergika bħal raxx, ħakk, nefha, sturdament jew problemi biex tiehu n-nifs waqt li kont qed tiehu mediċini relatati li jissejju jew 'thalidomide' jew 'lenalidomide'.
- kellek attakk ta' qalb, għandek insuffiċjenza tal-qalb, għandek diffikultà biex tiehu n-nifs, jew jekk tpejjeq, għandek pressjoni tad-demm għolja jew livelli għoljin ta' kolesterol.

- ammont totali għoli ta' tumur go ġismek kollu, li jinkludi l-mudullun. Dan jista' jwassal għal kundizzjoni fejn it-tumuri jtkissru u jikkawżaw livelli mhux tas-soltu ta' kimiċi fid-demmm li jistgħu jwasslu għal insuffiċjenza tal-kliewi. Jista' jkollok taħbit irregolari tal-qalb. Din il-kundizzjoni tissejjah sindrome tal-lisi tat-tumur.
- għandek jew kellek fil-passat newropatija (hsara fin-nervaturi li tikkawża tneħħim jew uġiġh f'idejk jew f'saqajk).
- għandek jew qatt kellek infezzjoni tal-epatite B. It-trattament b'Imnovid jista' jikkawża li l-virus tal-epatite B jerga' jsir attiv f'pazjenti li jgħorru l-virus, u dan jirrizulta f'rikorrenza tal-infezzjoni. It-tabib tiegħek għandu jiċċekkja jekk qatt kellek infezzjoni bl-epatite B.
- jekk ikollok jew fil-passat kellek kombinazzjoni ta' kwalunkwe mis-sintomi li ġejjin: raxx fuq il-wiċċ jew raxx estiż, ġilda ħamra, deni qawwi, sintomi bħal tal-influenza, glandoli żgħar tal-limfa (lymph nodes) mkabbra (sinjali ta' reazzjoni severa tal-ġilda msejha Reazzjoni tal-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS), jew sindrome ta' sensitività eċċessiva għall-mediċina, Nekrolisi Epidermali Tossika (TEN) jew Sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").

Hu importanti li tinnota li l-pazjenti b' majeloma multipla kkurati b' pomalidomide jistgħu jiżviluppaw tipi addizzjonali ta' kanċer, u għalhekk it-tabib tiegħek għandu jevalwa bir-reqqa l-benefiċċju u r-riskju meta inti tingħata riċetta għal din il-mediċina.

Fit-tmiem tal-kura, għandek tieħu lura l-kapsuli kollha mhux użati għand l-ispizjar.

### **Tqala, kontraċezzjoni u treddiġh – informazzjoni għan-nisa u rġiel**

Dawn il-prekawzjonijiet li ġejjin għandhom jiġu segwiti kif iddikjarat fil-Programm għall-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Imnovid. Nisa u rġiel li jkunu qed jieħdu Imnovid m'għandhomx johorġu tqal jew inisslu tarbija. Dan hu għaliex pomalidomide hu mistenni li jagħmel hsara lit-tarbija mhux imwiċda. Inti u s-sieħba tiegħek għandkom tużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt li tkunu qed tieħdu din il-mediċina.

#### Nisa

Tiħux Imnovid jekk int tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew jekk qed tippjana li toħroġ tqila. Dan hu għaliex din il-mediċina hi mistennija li tagħmel hsara lit-tarbija mhux imwiċda. Qabel tibda l-kura, għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk tista' toħroġ tqila, anki jekk taħseb li dan x'aktarx li mhux se jseħh.

Jekk tista' toħroġ tqila:

- trid tuża metodi effettivi ta' kontraċezzjoni għal mill-inqas 4 ġimgħat qabel ma tibda l-kura, għaz-żmien kollu li tkun qed tieħu l-kura, u sa mill-inqas 4 ġimgħat wara li twaqqaf il-kura. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar metodu ta' kontraċezzjoni għalik.
- kull darba li t-tabib tiegħek jagħtik riċetta, hu se jiżgura li inti tifhem il-miżuri neċessarji li jridu jittieħdu biex tevita t-tqala.
- it-tabib tiegħek se jippjana biex ikollok testijiet tat-tqala qabel il-kura, kull mill-inqas 4 ġimgħat matul il-kura, u mill-inqas 4 ġimgħat wara t-tmiem tal-kura

Jekk toħroġ tqila minkejja li tkun użajt il-miżuri ta' prevenzjoni:

- trid waqqaf il-kura u tkellem lit-tabib tiegħek immedjatment

#### *Treddiġh*

Mhux magħruf jekk Imnovid jgħaddix fil-halib tal-omm. Ghid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk għandek l-intenzjoni li tredda'. It-tabib tiegħek se jagħtik parir jekk għandekx twaqqaf jew tkompli t-treddiġh.

#### Irgiel

Imnovid jgħaddi fis-semen tal-bniedem.

- Jekk is-sieħba tiegħek hi tqila jew tista' toħroġ tqila, inti trid tuża l-kondoms għaż-żmien kollu li tkun qed tieħu l-kura u għal 7 ijiem wara li tintemm il-kura.
- Jekk is-sieħba tiegħek toħroġ tqila waqt li inti tkun qed tieħu Imnovid, għandek tinforma lit-tabib tiegħek immedjatament. Is-sieħba tiegħek għandha tgħid lit-tabib tagħha immedjatament ukoll.

M'għandekx tagħti semen jew sperma matul il-kura u għal għal 7 ijiem wara t-tmiem tal-kura.

### **Għoti ta' demm u testijiet tad-demm**

M'għandekx tagħti demm matul il-kura u għal 7 ijiem wara t-tmiem tal-kura.

Qabel u matul il-kura b'Imnovid, se jsirulek testijiet regolari tad-demm. Dan hu minħabba li l-mediċina tista' tikkawża tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demm li jgħinu biex jiġġieldu kontra l-infezzjonijiet (ċelluli bojod) u fin-numru ta' ċelluli li jgħinu biex iwaqqfu l-ħruġ ta' demm (plejtlits).

It-tabib tiegħek għandu jitolbok biex tagħmel test tad-demm:

- qabel il-kura
- kull gimgħa għall-ewwel 8 gimgħat tal-kura
- mill-inqas kull xahar wara dan il-perijodu sakemm iddum tieħu Imnovid.

B'riżultat ta' dawn it-testijiet, it-tabib tiegħek jista' jibdel id-doża tiegħek ta' Imnovid jew iwaqqaf il-kura tiegħek. It-tabib jista' wkoll jibdel id-doża, jew iwaqqaf il-mediċina, minħabba l-istat generali tas-saħħa tiegħek.

### **Tfal u adolexxenti**

Imnovid mhux irrakkomandat għall-użu fi tfal jew zgħażaġħ li għandhom inqas minn 18-il sena.

### **Mediċini oħra u Imnovid**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan hu għaliex Imnovid jista' jaffettwa l-mod li bih xi mediċini oħra jaħdmu. Flimkien ma' dan, xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Imnovid.

B'mod partikulari, għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Imnovid jekk qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

- xi antifungali bħal ketoconazole
- xi antibijotiċi (pereżempju ciprofloxacina, enoxacin)
- ċerti antidipressanti bħal fluvoxamine.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Xi nies iħossom għajjenin, storduti, iħossom ħazin, konfużi jew inqas attenti meta jieħdu Imnovid. Jekk dan jiġri lilek, issuqx u thaddimx għodda jew makkinarju.

### **Imnovid fih sodium**

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull kapsula, jiġifieri huwa essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **3. Kif għandek tieħu Imnovid**

Imnovid irid jingħatalek minn tabib b'esperjenza fil-kura ta' majeloma multipla.

Dejjem għandek tieħu l-mediċini tiegħek skont il-parir ezatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### **Meta għandek tieħu Imnovid ma' mediċini oħrajn**

Imnovid ma' bortezomib u dexamethasone

- Ara l-fuljetti ta' tagħrif li jiġu ma' bortezomib u dexamethasone għal aktar informazzjoni dwar l-użu u l-effetti tagħhom.
- Imnovid, bortezomib u dexamethasone jittiehdu f' 'ċikli ta' kura'. Kull ċiklu jdum 21 jum (3 ġimgħat).
- Ara l-grafika t'hawn taht biex tara x' għandek tiegħu f' kull jum ta' ċiklu ta' 3 ġimgħat:
  - Kuljum, haress lejn il-grafika u sib il-jum it-tajjeb biex tara liema mediċini għandek tiegħu.
  - F' xi jiem, tiegħu t-3 mediċini kollha, f' xi jiem tiegħu biss 2 mediċini jew 1, u f' xi jiem ma tiegħu xejn.

**IMN:** Imnovid; **BOR:** Bortezomib; **DEX:** Dexamethasone

**Ċiklu 1 sa 8**

Jum	Isem il-mediċina		
	IMN	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√	√	√
5	√		√
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√	√	√
12	√		√
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

**Minn Ċiklu 9 'il quddiem**

Jum	Isem il-mediċina		
	IMN	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√		
5	√		
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√		
12	√		
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

- Wara li tlesti kull ċiklu ta' 3 ġimgħat, ibda wiehed għdid.

Imnovid ma' dexamethasone biss

- Ara l-fuljett ta' tagħrif li jiġi ma' dexamethasone għal informazzjoni addizzjonali dwar l-użu u l-effetti tiegħu.
- Imnovid u dexamethasone jittiehdu f' 'ċikli ta' kura'. Kull ċiklu jdum 28 jum (4 ġimgħat).
- Ara l-grafika t'hawn taht biex tara x' għandek tiegħu f' kull jum ta' ċiklu ta' 4 ġimgħat:
  - Kuljum, haress lejn il-grafika u sib il-jum it-tajjeb biex tara liema mediċini għandek tiegħu.
  - F' xi jiem, tiegħu ż-żewġ mediċini, f' xi jiem tiegħu mediċina 1 biss, u f' xi jiem ma tiegħu xejn.
- **IMN:** Imnovid; **DEX:** Dexamethasone

Jum	Isem il-mediċina	
	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		

- Wara li tlesti kull ċiklu ta' 4 ġimġhat, ibda wiehed ġdid.

### **Kemm għandek tiehu Imnovid ma' mediċini oħra**

#### Imnovid ma' bortezomib u dexamethasone

- Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Imnovid hi ta' 4 mg kuljum.
- Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' bortezomib se tinħadem mit-tabib tiegħek ibbażata fuq it-tul u l-piż tiegħek (1.3 mg/m<sup>2</sup> erja tas-superfiċje tal-ġisem).
- Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' dexamethasone hi ta' 20 mg kuljum. Madankollu, jekk għandek aktar minn 75 sena, id-doża tal-bidu rakkomandata hi ta' 10 mg kuljum.

#### Imnovid ma' dexamethasone biss

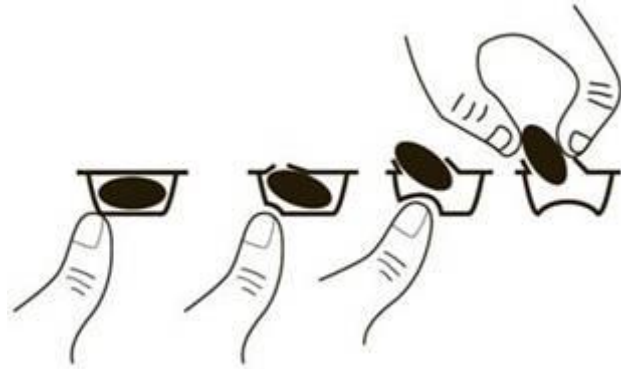
- Id-doża rakkomandata ta' Imnovid hija ta' 4 mg darba kuljum.
- Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' dexamethasone hi ta' 40 mg kuljum. Madankollu, jekk għandek aktar minn 75 sena, id-doża tal-bidu rakkomandata hi ta' 20 mg kuljum.
- It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jnaqqas id-doża ta' Imnovid, bortezomib jew dexamethasone jew iwaqqaf waħda jew iżjed minn dawn il-mediċini skont ir-riżultati tat-testijiet tad-demem tiegħek, il-kundizzjoni ġenerali tiegħek, mediċini oħrajn li tista' tkun qed tiehu (eż. ciprofloxacin, enoxacin u fluvoxamine) u jekk ikollok effetti sekondarji (speċjalment raxx jew nefha) minhabba l-kura.

Jekk tbat i minn problemi tal-fwied jew tal-kliewi, it-tabib tiegħek se jiċċekkja l-kundizzjoni tiegħek b'reqqa kbira waqt li tkun qed tiriċievi din il-mediċina.

### **Kif ghandek tiehu Imnovid**

- Tkissirx, tiftaxx u tomghodx il-kapsuli. Jekk it-trab minn kapsula miksura ta' Imnovid imiss mal-ġilda, aħsel il-ġilda immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma.
- Ibla' l-kapsuli sħaħ, preferibbilment mal-ilma.
- Tista' tiehu l-kapsuli jew mal-ikel jew fuq stonku vojta.
- Hu Imnovid bejn wieħed u ieħor fl-istess hin kuljum.

Biex tneħhi l-kapsula mill-folja, aghfas 'il barra tarf wieħed biss tal-kapsula biex tgħaddiha minn għol-folja. Tagħfasx fuq iċ-ċentru tal-kapsula, għax dan jista' jikkawża li din tinqasam.



It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar kif u meta ghandek tiehu Imnovid jekk ghandek problemi tal-kliewi u tkun qed tirċievi kura permezz ta' dijalisi.

### **Tul tal-kura b' Imnovid**

Ghandek tkompli ċ-ċikli tal-kura sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf.

### **Jekk tiehu Imnovid aktar milli suppost**

Jekk tiehu aktar Imnovid milli suppost, kellek lil tabib jew mur fi sptar immedjatament. Hu l-pakkett tal-mediċina miegħek.

### **Jekk tinsa tiehu Imnovid**

Jekk tinsa tiehu Imnovid f'jum meta suppost kellek tiegħu, hu l-kapsula li jkun imiss fil-ħin normali l-ghada. Iżzidx in-numru ta' kapsuli li tiehu biex tpatti għad-doża ta' Imnovid li tkun insejt tiehu fil-jum ta' qabel.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

### **Effetti sekondarji serji**

**Ghandek tieqaf tiehu Imnovid u tara tabib immedjatament jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin – jista' jkollok bżonn ta' kura medika urġenti:**

- Deni, tkexkix ta' bard, uġiġħ fil-grizmejn, sogħla, ulċeri fil-halq jew kwalunkwe sinjali oħrajn ta' infezzjoni (minhabba inqas ċelluli tad-demem bojod, li jiġġieldu l-infezzjoni).
- Fruġ ta' demem jew tbenġil mingħajr kawża, li jinkludu fġir mill-imnieher u emorragija mill-imsaren jew mill-istonku (minhabba l-effetti fuq ċelluli tad-demem imsejha 'plejtlits').

- Nifs mghaġġel, polz mghaġġel, deni u tkexkix ta' bard, tagħmel ammont żgħir ħafna ta' awrina jew ma tagħmilx awrina, dardir u rimettar, konfużjoni, tintilef minn sensik (minhabba infezzjoni tad-demmm imsejha sepsis jew xokk settiku).
- Dijarea severa, persistenti jew bid-demmm (possibbilment b'ugħigh fl-istonku jew deni) kkawżata minn batterja msejha *Clostridium difficile*.
- Ugħigh fis-sider, jew ugħigh u nefha fir-riglejn, speċjalment fin-naħa t'isfel tar-riglejn jew fil-pexxun (ikkawżati minn emboli tad-demmm).
- Qtuġh ta' nifs (minn infezzjoni serja tas-sider, infjammazzjoni tal-pulmun, insuffiċjenza tal-qalb jew embolu tad-demmm).
- Nefha tal-wiċċ, xufftejn, ilsien u gerżuma, li tista' tikkawża diffikultà biex tiehu n-nifs (minhabba tip serju ta' reazzjoni allergika li tisseejjah anġjoedema).
- Ċerti tipi ta' kanċer tal-ġilda (karċinoma taċ-ċelluli skwamużi u karċinoma taċ-ċellula bażali), li jistgħu jikkawżaw bidliet fid-dehra tal-ġilda tiegħek jew tkabbir fuq il-ġilda tiegħek. Jekk tinnota kwalunkwe tibdil fil-ġilda tiegħek waqt li tkun qed tiehu Imnovid, għid lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli.
- Ir-rikorrenza ta' infezzjoni bl-epatite B, li tista' tikkawża sfurija fil-ġilda u l-ġhajnejn, awrina ta' lewn kannella skur, ugħigh fin-naħa tal-lemin tal-addome, deni u thossok imdardar jew tirremetti. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi.

**Għandek tieqaf tiehu Imnovid u tara tabib immedjatment** jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji elenkati hawn fuq – jista' jkollok bżonn ta' kura medika urġenti.

### **Effetti sekondarji oħrajn**

**Komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10):

- Qtuġh ta' nifs (dispnea).
- Infezzjonijiet tal-pulmun (pnewmonja u bronkite).
- Infezzjonijiet fl-immieher, sinusis u fil-gerżuma, ikkawżati minn batterji jew viruses.
- Ammont baxx ta' ċelluli tad-demmm ħomor, li jista' jikkawża anemija li twassal għal għeja u dgħufija.
- Livelli baxxi ta' postassium fid-demmm (ipokalemija), li jistgħu jikkawżaw dgħufija, bughaw wieġ, ugħigh fil-muskoli, palpitazzjonijiet, tingiz jew tmemnim, dispnea, bidliet fil-burdata.
- Livelli għoljin ta' zokkor fid-demmm.
- Telf ta' aptit.
- Stitikezza, dijarea jew dardir.
- Tirremetti (taqla').
- Nuqqas ta' enerġija.
- Diffikultà biex torqod jew tibqa' rieqed
- Sturdament, roghda.
- Spażmu fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli.
- Ugħigh fl-għadam, ugħigh fid-dahar
- Tmewwit, sensazzjoni ta' tingiz jew hruq fil-ġilda, ugħigh fl-idejn jew fis-saqajn (newropatija sensorjali periferali)
- Nefha tal-ġisem, li tinkludi nefha fid-dirġajn jew fir-riglejn.

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Waqgħat.
- Ħruġ ta' demm fil-kranju.
- Kapaċità mnaqqsa li timxi jew thoss (sensazzjoni) f'idejk, f'dirġajk, f'saqajk u f'riglejk minhabba ħsara fin-nervituri (newropatija sensimotorja periferali).
- Titrix, ħakk, u tingiz fil-ġilda tiegħek (parestesija).
- Sensazzjoni li rasek qed iddur bik, li tagħmilha diffiċli li tqum bilwieqfa u timxi normali.

- Nefha kkawżata minn fluwidu.
- Horriqija (urtikarja).
- Raxxijiet.
- Ħakk fil-ġilda.
- Ħruq ta' Sant' Antnin.
- Rata mgħaġġla u irregolari ta' taħbit ta' qalb (fibrillazzjoni atrijali).
- Attakk tal-qalb (uġiġh fis-sider li jinfirex għad-dirghajn, l-ghonq, il-geddum, thossok bil-għaraq u bla nifs, thossok imdardar jew tirremetti).
- Uġiġh fis-sider, infezzjoni fis-sider.
- Żieda fil-pessjoni tad-demmm.
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelloli ħomor u bojod tad-demmm u plejtlits fl-istess ħin (panċitopenja), li tagħmlek iktar suxxettibbli għall-ħruġ ta' demmm u tbenġil. Taf thossok għajjen u debboli, u bla nifs u ser tkun ukoll iktar suxxettibbli għal infezzjonijiet.
- Tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti (tip wiehed ta' ċelluli tad-demmm bojod) hafna drabi kkawżat minn infezzjoni (limfopenija).
- Livelli baxxi ta' magnesium fid-demmm (ipomanjeżemija), li jistgħu jikkawżaw għeja, dgħufija ġenerali, buġħaw wieġ, irritabbiltà u jistgħu jirriżultaw f'livelli baxxi ta' calcium fid-demmm (ipokalċemija), li jistgħu jikkawżaw titrix u/jew tneħħim fl-idejn, fis-saqajn, jew fix-xofftejn, buġħaw wieġ, dgħufija fil-muskoli, mejt, konfużjoni.
- Livell baxx ta' phosphate fid-demmm (ipofosfatemija), li jista' jikkawża dgħufija fil-muskoli u irritabbiltà jew konfużjoni.
- Livell għoli ta' kalċju fid-demmm (iperkalċemija), li jista' jikkawża dewmien tar-riflessi u dgħufiji fil-muskoli tal-iskelettru.
- Livelli għoljin ta' potassium fid-demmm li jistgħu jikkawżaw ritmu mhux normali tal-qalb.
- Livelli baxxi ta' sodium fid-demmm, li jistgħu jikkawżaw għeja u konfużjoni, kontrazzjonijiet tal-muskoli, aċċessjonijiet (aċċessjonijiet epilettiċi) jew koma.
- Livelli għoljin ta' uric acid fid-demmm, li jistgħu jikkawżaw forma ta' artrite li tissejjaħ gotta.
- Pressjoni baxxa tad-demmm, li tista' tikkawża sturdament jew ħass ħazin.
- Sintomi bħal tal-influenza.
- Uġiġh fil-ħalq jew ħalq xott.
- Tibdil fil-mod kif jintieghmu l-affarijiet.
- Uġiġh fiż-żaqq, nefha fiż-żaqq.
- Thossok konfuż.
- Thossok imdejjaq (burdata dipressiva).
- Tintilef minn sensik, jagħtik ħass ħazin.
- L-għajnejn jiċċajpru (katarretti).
- Ħsara lill-kliewi.
- Ma tkunx kapaċi tagħmel l-awrina.
- Test tal-fwied b'riżultati mhux normali.
- Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, li tista' tikkawża sensazzjoni ta' ħruq meta tagħmel l-awrina, jew bżonn li tagħmel l-awrina aktar frekwenti.
- Uġiġh fil-pelviċi.
- Telf ta' piż.

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- Puplesija
- Infjammazzjoni tal-fwied (epatite) li tista' tikkawża ħakk tal-ġilda, sfura tal-ġilda u tal-abjad tal-għajnejn (suffejra), ippurgar ta' kulur ċar, awrina skura u wġiġh ta' żaqq.
- It-tkissir taċ-ċelloli tal-kanċer jirriżulta fil-ħruġ ta' komposti tossiċi fid-demmm (sindrome tal-lisi tat-tumur). Dan jista' jikkawża problemi fil-kliewi.



**Mhux maghruf** (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli):

- Raxx mifruż, temperatura tal-ġisem għolja, glandoli żgħar tal-limfa (lymph nodes) mkabbra u involviment ta' organi oħrajn tal-ġisem (Reazzjoni tal-Medicina b' Eosinofilja u Sintomi Sistemici maghrufa wkoll bħala DRESS jew sindrome ta' sensitività eċċessiva għall-medicina, Nekrolisi Epidermali Tossika jew Sindrome ta' Stevens-Johnson). Ieqaf uża pomalidomide jekk tiżviluppa dawn is-sintomi u kkuntattja lit-tabib tiegħek jew fittex attenzjoni medika immedjatament. Ara wkoll sezzjoni 2.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Imnovid**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tużax Imnovid jekk tinnota kwalunkwe ħsara jew sinjali ta' tbaġħbis mal-medicina fil-pakkett.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Kwalunkwe medicini mhux użati għandhom jittieħdu lura għand l-ispizjar fit-tmiem tal-kura. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Imnovid**

- Is-sustanza attiva hi pomalidomide.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma mannitol (E421), starch, pregelatinised, u sodium stearyl fumarate.

Imnovid 1 mg kapsula iebsa:

- Kull kapsula fiha 1 mg ta' pomalidomide.
- Il-qoxra tal-kapsula fiha: gelatin, titanium dioxide (E171), indigotine (E132) u yellow iron oxide (E172) u linka bajda u sewda.
- Il-linka tal-istampar fiha: shellac, titanium dioxide (E171), simeticone, propylene glycol (E1520) u ammonium hydroxide (E527) (linka bajda) u shellac, iron oxide black (E172), propylene glycol (E1520) u ammonium hydroxide (E527) (linka sewda).

Imnovid 2 mg kapsula iebsa:

- Kull kapsula fiha 2 mg ta' pomalidomide.
- Il-qoxra tal-kapsula fiha: gelatin, titanium dioxide (E171), indigotine (E132), yellow iron oxide (E172), erythrosin (E127) u linka bajda.
- Il-linka tal-istampar fiha: linka bajda - shellac, titanium dioxide (E171), simeticone, propylene glycol (E1520) u ammonium hydroxide (E527).

Imnovid 3 mg kapsula iebsa:

- Kull kapsula fiha 3 mg ta' pomalidomide.

- Il-qoxra tal-kapsula fiha: gelatin, titanium dioxide (E171), indigotine (E132), yellow iron oxide (E172) u linka bajda.
- Il-linka tal-istampar fiha: linka bajda - shellac, titanium dioxide (E171), simeticone, propylene glycol (E1520) u ammonium hydroxide (E527).

Imnovid 4 mg kapsula iebsa:

- Kull kapsula fiha 4 mg ta' pomalidomide.
- Il-qoxra tal-kapsula fiha: gelatin, titanium dioxide (E171), indigotine (E132), brilliant blue FCF (E133), u linka bajda.
- Il-linka tal-istampar fiha: linka bajda - shellac, titanium dioxide (E171), simeticone, propylene glycol (E1520) u ammonium hydroxide (E527).

### **Kif jidher Imnovid u l-kontenut tal-pakkett**

Imnovid 1 mg kapsuli ibsin: Ghatu opak blu skur u korp opak isfar bil-kliem "POML 1 mg" miktubin fuqha.

Imnovid 2 mg kapsuli ibsin: Ghatu opak blu skur u korp opak orangjo bil-kliem "POML 2 mg" miktubin fuqha.

Imnovid 3 mg kapsuli ibsin: Ghatu opak blu skur u korp opak aħdar bil-kliem "POML 3 mg" miktubin fuqha.

Imnovid 4 mg kapsuli ibsin: Ghatu opak blu skur u korp opak blu bil-kliem "POML 4 mg" miktubin fuqha.

Kull pakkett fih 14-il jew 21 kapsula. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
L-Olanda

### **Manifattur**

Celgene Distribution B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
L-Olanda

### **Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'**

### **Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

<ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET DWARIT-TALBA GHAL SENA TA' PROTEZZJONI TAL-  
KUMMERĊJALIZZAZZJONI PPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA EWROPEA GHALL-  
MEDIĊINI**

## **Konkluzjonijiet ipprezentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:**

- **sena waħda ta' protezzjoni tal-kummerċjalizzazzjoni**

Is-CHMP irreda d-*data* sottomessa mid-Detentur ta' Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq, filwaqt li kkunsidra d-dispożizzjonijiet tal-Artikolu 14(11) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, u jqis li l-indikazzjonijiet terapewtiċi jgħibu magħhom benefiċċju kliniku sinifikanti meta mqabbla ma' terapiji eżistenti, kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.