

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Imnovid 1 mg capsule

Fiecare capsulă conține pomalidomidă 1 mg.

Imnovid 2 mg capsule

Fiecare capsulă conține pomalidomidă 2 mg.

Imnovid 3 mg capsule

Fiecare capsulă conține pomalidomidă 3 mg.

Imnovid 4 mg capsule

Fiecare capsulă conține pomalidomidă 4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Imnovid 1 mg capsule

Capsulă gelatinoasă cu capac opac de culoare albastru închis și corp opac de culoare galbenă, inscripționată cu „POML” cu cerneală de culoare albă și „1 mg” cu cerneală de culoare neagră, de mărimea 4.

Imnovid 2 mg capsule

Capsulă gelatinoasă cu capac opac de culoare albastru închis și corp opac de culoare portocalie, inscripționată cu „POML 2 mg” cu cerneală de culoare albă, de mărimea 2.

Imnovid 3 mg capsule

Capsulă gelatinoasă cu capac opac de culoare albastru închis și corp opac de culoare verde, inscripționată cu „POML 3 mg” cu cerneală de culoare albă, de mărimea 2.

Imnovid 4 mg capsule

Capsulă gelatinoasă cu capac opac de culoare albastru închis și corp opac de culoare albastră, inscripționată cu „POML 4 mg” cu cerneală de culoare albă, de mărimea 2.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Imnovid este indicat, în asociere cu dexametazona, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat cel puțin două scheme de tratament anterioare, incluzând lenalidomidă și bortezomib, și care au prezentat progresia bolii la ultimul tratament.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unor medici cu experiență în tratamentul mielomului multiplu.

Doze

Doza inițială recomandată este de 4 mg de pomalidomidă o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 - 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile. Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 zile.

Această schemă de tratament va fi menținută sau modificată, în funcție de datele clinice și de laborator.

Tratamentul trebuie oprit în eventualitatea apariției progresiei bolii.

Modificarea sau întreruperea dozei de pomalidomidă

În tabelul de mai jos sunt prezentate instrucțiunile privind întreruperea și scăderea dozei în cazul reacțiilor adverse hematologice legate de pomalidomidă.

- *Instrucțiuni privind modificarea dozei de pomalidomidă*

Toxicitate	Modificarea dozei
Neutropenie <ul style="list-style-type: none"> • NAN* < 0,5 x 10⁹/l sau neutropenie febrilă (febră ≥ 38,5°C și NAN < 1 x 10⁹/l) 	Întreruperea tratamentului cu pomalidomidă, monitorizarea săptămânală a HLG**.
<ul style="list-style-type: none"> • NAN revine la ≥ 1 x 10⁹/l 	Reluarea tratamentului cu pomalidomidă în doză de 3 mg zilnic.
<ul style="list-style-type: none"> • Pentru fiecare scădere ulterioară < 0,5 x 10⁹/l 	Întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
<ul style="list-style-type: none"> • NAN revine la ≥ 1 x 10⁹/l 	Reluarea tratamentului cu pomalidomidă în doză cu 1 mg mai mică decât doza anterioară.
Trombocitopenie <ul style="list-style-type: none"> • Număr de trombocite < 25 x 10⁹/l 	Întreruperea tratamentului cu pomalidomidă, monitorizarea săptămânală a HLG**.
<ul style="list-style-type: none"> • Numărul de trombocite revine la ≥ 50 x 10⁹/l 	Reluarea tratamentului cu pomalidomidă în doză de 3 mg zilnic.
<ul style="list-style-type: none"> • Pentru fiecare scădere ulterioară < 25 x 10⁹/l 	Întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
<ul style="list-style-type: none"> • Numărul de trombocite revine la ≥ 50 x 10⁹/l 	Reluarea tratamentului cu pomalidomidă în doză cu 1 mg mai mică decât doza anterioară.

*NAN– Număr absolut de neutrofile, **HLG – Hemograma completă.

Pentru a începe un nou ciclu de tratament cu pomalidomidă, numărul de neutrofile trebuie să fie ≥ 1 x 10⁹/l și numărul de trombocite trebuie să fie ≥ 50 x 10⁹/l.

În caz de neutropenie, medicul trebuie să ia în considerare utilizarea factorilor de creștere.

Pentru alte reacții de gradul 3 sau 4, considerate a fi legate de pomalidomidă, se va opri tratamentul și acesta va fi reluat cu o doză cu 1 mg mai mică decât doza anterioară, când o reacție adversă s-a rezolvat până la gradul ≤ 2, în funcție de decizia medicului.

Dacă reacțiile adverse apar după scăderi ale dozelor de până la 1 mg, administrarea medicamentului trebuie oprită.

În caz de erupție cutanată tranzitorie de gradele 2-3 trebuie luate în considerare întreruperea sau încetarea administrării pomalidomidei. Administrarea pomalidomidei trebuie încetată în caz de angioedem, erupție cutanată tranzitorie de gradul 4, erupție cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspectează sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (TEN) sau reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS) și nu trebuie reluată după întreruperea administrării din cauza acestor reacții.

Dacă se administrează inhibitori puternici ai CYP1A2 (de exemplu ciprofloxacina, enoxacina și fluvoxamină) concomitent cu pomalidomidă, doza de pomalidomidă se va reduce cu 50%.

- *Instrucțiuni privind modificarea dozei de dexametazonă*

Toxicitate	Modificarea dozei
Dispepsie = gradul 1-2	Se menține doza și se tratează cu blocanți ai receptorilor de histamină (H ₂) sau medicamente echivalente. Se va scădea cu un nivel de doză dacă simptomele persistă.
Dispepsie ≥ gradul 3	Se întrerupe doza până când simptomele sunt controlate. Se adaugă un blocant H ₂ sau un medicament echivalent și se va scădea cu un nivel de doză la reluarea dozei.
Edem ≥ gradul 3	Se utilizează diuretice după cum este necesar și se scade doza cu un nivel de doză.
Confuzie sau modificări ale dispoziției ≥ gradul 2	Se întrerupe doza până la dispariția simptomelor. Când se reia doza aceasta va fi scăzută cu un nivel de doză.
Slăbiciune musculară ≥ gradul 2	Se întrerupe doza până la slăbiciune musculară ≤ gradul 1. Se reia doza scăzută cu un nivel.
Hiperglicemie ≥ gradul 3	Se scade doza cu un nivel de dozaj. Se tratează cu insulină sau medicamente antidiabetice orale, după necesități.
Pancreatită acută	Se oprește regimul terapeutic cu dexametazonă al pacientului.
Alte reacții adverse legate de dexametazonă ≥ gradul 3	Se oprește administrarea dozelor de dexametazonă până la rezolvarea reacțiilor adverse la ≤ gradul 2. Se reia administrarea dozei scăzute cu un nivel de doză.

Niveluri de scădere a dozei de dexametazonă:

Niveluri de scădere a dozei (vârsta ≤ 75 ani): Doza inițială 40 mg, nivelul de doză-1: 20 mg, nivelul de doză-2: 10 mg în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 zile.

Niveluri de scădere a dozei (vârsta > 75 ani): Doza inițială 20 mg, nivelul de doză-1: 12 mg, nivelul de doză-2: 8 mg în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 zile.

Dacă rezolvarea reacțiilor toxice se prelungește peste 14 zile, se va scădea doza de dexametazonă cu un nivel de dozaj.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pomalidomidă. Pentru pacienții cu vârsta > 75 ani, doza inițială de dexametazonă este de 20 mg o dată pe zi în ziua 1, 8, 15 și 22 a fiecărui ciclu de tratament de 28 zile.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu bilirubinemie totală > 2,0 mg/dl au fost excluși din studiile clinice. Insuficiența hepatică are un efect modest asupra farmacocineticii pomalidomidei (vezi pct. 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de pomalidomidă pentru pacienții cu insuficiență hepatică definită conform criteriilor Child-Pugh. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență hepatică trebuie monitorizați cu atenție în vederea reacțiilor adverse, iar reducerea dozei sau întreruperea administrării pomalidomidei trebuie utilizate după cum este necesar.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de pomalidomidă la pacienții cu insuficiență renală. În zilele în care se efectuează ședințe de hemodializă, pacienții trebuie să își administreze doza de pomalidomidă după efectuarea hemodializei.

Copii și adolescenți

Pomalidomida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani în indicația de mielom multiplu.

Mod de administrare

Administrare orală.

Imnovid capsule trebuie administrat oral, la aceeași oră în fiecare zi. Capsulele nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate (vezi pct. 6.6). Capsulele trebuie înghițite întregi, de preferință cu apă, cu sau fără alimente. Dacă pacientul uită să administreze o doză de pomalidomidă într-o zi, atunci acesta trebuie să utilizeze doza prescrisă în mod normal în ziua următoare. Pacienții nu trebuie să ajusteze doza pentru a compensa doza omisă în zilele anterioare.

Se recomandă să apăsați pe un singur capăt al capsulei pentru scoaterea acesteia din blister, reducând astfel riscul deformării sau ruperii capsulei.

4.3 Contraindicații

- Sarcină
- Femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condițiile Programului de prevenire a sarcinii (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Pacienți de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare (vezi pct. 4.4).
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Teratogenicitate

Pomalidomida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii deoarece se prevede un efect teratogen. Pomalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida. Talidomida este o substanță cu efecte teratogene cunoscute la om, care determină malformații congenitale severe, cu risc vital. S-a demonstrat că pomalidomida este teratogenă la șoareci și iepuri când se administrează în perioada de organogeneză majoră (vezi pct. 5.3).

Condițiile Programului de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite în cazul tuturor pacientelor, cu excepția cazurilor în care există dovezi sigure privind faptul că pacientele respective nu se mai află în perioada fertilă.

Criterii pentru femeile care nu se mai află în perioada fertilă

Se consideră că o pacientă sau partenera unui pacient de sex masculin nu se află în perioada fertilă dacă îndeplinește cel puțin unul dintre următoarele criterii:

- vârsta ≥ 50 ani și amenoree instalată în mod natural de ≥ 1 an (amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie în perioada fertilă)
- insuficiență ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog
- salpingo-ovarectomie bilaterală sau histerectomie în antecedente
- genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină.

Recomandări

Pomalidomida este contraindicată femeilor aflate în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

- pacienta înțelege riscul teratogen prevăzut pentru făt
- pacienta înțelege necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficiente, în mod continuu, începând cu 4 săptămâni înaintea inițierii tratamentului, pe toată durata tratamentului și timp de 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului
- pacienta aflată în perioada fertilă trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficiente, chiar dacă prezintă amenoree

- pacienta trebuie să fie capabilă să aplice măsurile contraceptive eficiente
- pacienta este informată și înțelege posibilele consecințe ale unei sarcini, precum și necesitatea de a consulta imediat un medic, în cazul în care există riscul de a fi gravidă
- pacienta înțelege necesitatea de a începe tratamentul imediat după ce i se eliberează pomalidomidă, în urma obținerii unui rezultat negativ la testul de sarcină
- pacienta înțelege necesitatea de a efectua teste de sarcină și acceptă efectuarea acestora la intervale de 4 săptămâni, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată
- pacienta confirmă că înțelege riscurile și precauțiile necesare asociate cu utilizarea pomalidomidei.

Pentru femeile aflate în perioada fertilă, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure că:

- pacienta îndeplinește condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înțelegere
- pacienta a luat cunoștință de condițiile menționate mai sus.

Pentru pacienții de sex masculin cărora li se administrează pomalidomidă, datele farmacocinetice au demonstrat că pomalidomida este prezentă în sperma umană în timpul tratamentului. Ca măsură de precauție, și luând în considerare categoriile speciale de pacienți cu timp de eliminare posibil prelungit, cum sunt cei cu insuficiență hepatică, toți pacienții de sex masculin cărora li se administrează pomalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- Pacientul înțelege riscul teratogen prevăzut, în cazul în care are raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă.
- Pacientul înțelege necesitatea utilizării prezervativelor dacă are raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă, care nu utilizează metode contraceptive eficiente pe toată durata tratamentului, pe parcursul întreruperii administrării și timp de 7 zile după întreruperea administrării dozei și/sau oprirea tratamentului. Aici sunt incluși și pacienții de sex masculin vasectomizați, care trebuie să utilizeze prezervativul dacă au raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă, întrucât lichidul seminal poate conține pomalidomidă chiar și în absența spermatozoizilor.
- Pacientul înțelege că, dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce lui i se administrează pomalidomidă sau în decurs de 7 zile după ce acesta a încetat administrarea pomalidomidei, pacientul trebuie să își informeze imediat medicul curant, iar partenerii săi se recomandă să se adreseze unui medic specialist sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări.

Contracepție

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă timp de 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului și timp de 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu pomalidomidă, inclusiv pe durata întreruperii temporare a tratamentului, cu excepția cazului în care pacienta se angajează să mențină o abținere totală și continuă, confirmată lunar. Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficientă, pacienta trebuie să se adreseze personalului medical calificat, pentru recomandări privind inițierea contracepției.

Următoarele exemple pot fi considerate metode contraceptive adecvate:

- implantul
- dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel
- acetatul de medroxiprogesteron, preparat retard
- sterilizarea tubară
- rapoarte sexuale numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermei cu rezultate negative
- anticoncepționale care inhibă ovulația care conțin numai progesteron (desogestrel)

Din cauza faptului că pacientele cu mielom multiplu, cărora li se administrează pomalidomidă și dexametazonă, prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, nu se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate acestor paciente (vezi de asemenea pct. 4.5). Dacă o pacientă utilizează

în mod obișnuit un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit cu una dintre metodele contraceptive eficiente enumerate mai sus. Riscul tromboemboliei venoase se menține timp de 4-6 săptămâni după întreruperea administrării unui contraceptiv oral combinat. Eficacitatea contraceptivelor steroidiene poate fi scăzută în timpul tratamentului concomitent cu dexametazonă (vezi pct. 4.5).

Implanturile și dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecție în momentul inserției și de apariție a hemoragiilor vaginale neregulate. Trebuie evaluată necesitatea instituirii unui tratament profilactic cu antibiotice, în special la pacientele cu neutropenie.

Introducerea dispozitivele intrauterine cu eliberare de cupru nu este în general recomandată, din cauza riscului potențial de infecție în momentul inserției și de apariție a unor pierderi de sânge semnificative la menstruație, care pot determina complicații la pacientele cu neutropenie severă sau trombocitopenie severă.

Teste de sarcină

Conform prevederilor locale, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puțin 25 mUI/ml, așa cum este descris în continuare. Această cerință include femeile aflate în perioada fertilă, care practică o abținere totală și continuă. În mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripției medicale și eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeași zi. La femeile aflate în perioada fertilă, pomalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripției medicale.

Înainte de inițierea tratamentului

Testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultației medicale în care se prescrie pomalidomidă sau într-un interval de 3 zile înainte de consultație, în condițiile în care pacienta a utilizat o metodă contraceptivă eficientă timp de cel puțin 4 săptămâni. Testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul inițierii tratamentului cu pomalidomidă.

Monitorizarea pacientelor și oprirea tratamentului

Testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, la fiecare 4 săptămâni, inclusiv după 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată. Aceste teste de sarcină trebuie efectuate în ziua consultației medicale în care se prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înainte de această consultație.

Precauții suplimentare

Pacienții trebuie instruiți să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârșitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate.

Pacienții nu trebuie să doneze sânge sau spermă în timpul tratamentului (inclusiv în cursul întreruperilor administrării dozei) și timp de 7 zile după întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.

Materiale educative și restricții privind prescrierea și distribuția

Pentru a ajuta pacienții să evite expunerea fătului la pomalidomidă, deținătorul autorizației de punere pe piață va furniza personalului medical materiale educative care să accentueze atenționările privind efectul teratogen prevăzut al pomalidomidei și să ofere recomandări cu privire la utilizarea metodelor contraceptive înainte de începerea tratamentului, precum și la necesitatea efectuării testelor de sarcină. Medicul care prescrie tratamentul trebuie să informeze pacienții despre riscul teratogen prevăzut și măsurile stricte de prevenire a sarcinii, specificate în Programul de prevenire a sarcinii și să pună la dispoziția pacienților, broșura corespunzătoare privind educarea pacienților, cardul pentru pacient și/sau un instrument echivalent, în conformitate cu sistemul de carduri pentru pacienți, implementat la nivel național. În colaborare cu fiecare autoritate națională competentă, s-a introdus un sistem de distribuție controlată la nivel național. Sistemul de distribuție controlată include utilizarea unui card pentru pacient și/sau un instrument echivalent pentru controlul prescripției și/sau distribuției și

colectarea datelor detaliate legate de indicația terapeutică, pentru a monitoriza strâns utilizarea în afara indicațiilor aprobate în cadrul teritoriului național. În mod ideal, testul de sarcină, eliberarea prescripției și distribuția trebuie efectuate în aceeași zi. Eliberarea pomalidomidei către femeile aflate la vârsta fertilă trebuie efectuată în decurs de 7 zile de la prescriere și în urma unui rezultat negativ al testului de sarcină, supravegheat medical. Prescripția la femeile aflate la vârsta fertilă poate fi efectuată pe o durată maximă de 4 săptămâni iar prescripția pentru toți ceilalți pacienți poate fi efectuată pe o durată maximă de 12 săptămâni.

Evenimente hematologice

Neutropenia a fost reacția adversă hematologică de gradul 3 sau 4 cel mai frecvent raportată la pacienți cu mielom multiplu recidivant/refractor, urmată de anemie și trombocitopenie. Pacienții trebuie monitorizați în vederea identificării reacțiilor adverse hematologice, în special neutropenie. Pacienților trebuie să li se recomande să raporteze episoadele febrile prompt. Medicii trebuie să observe pacienții în vederea identificării semnelor de hemoragie, incluzând epistaxis, în cazul în care administrarea se face concomitent cu alte medicamente cunoscute prin faptul că măresc riscul de hemoragie (vezi pct. 4.8). Hemograma completă trebuie monitorizată la momentul inițial, săptămânal în primele 8 săptămâni și apoi lunar. Poate fi necesară modificarea dozei (vezi pct. 4.2). Poate fi necesar ca pacienților să li se administreze substituție cu produse de sânge și/sau factori de creștere.

Evenimente tromboembolice

Pacienții cărora li s-a administrat pomalidomidă în asociere cu dexametazonă au prezentat evenimente tromboembolice (predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară) și evenimente trombotice arteriale (infarct miocardic și accident vascular cerebral). Pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolie – incluzând tromboză precedentă – trebuie monitorizați strict. Trebuie întreprinse măsuri pentru a încerca scăderea la minim a tuturor factorilor de risc care pot fi modificați (de exemplu fumat, hipertensiune arterială și hiperlipidemie). Se recomandă ca pacienții și medicii să urmărească prezența semnelor și simptomelor de tromboembolie. Pacienții trebuie instruiți să se adreseze medicului dacă prezintă simptome cum sunt dispnee, durere toracică, tumefacție la nivelul brațului sau piciorului. Se recomandă tratamentul anticoagulant (cu excepția cazului în care acesta este contraindicat) (cum sunt acidul acetilsalicilic, warfarina, heparina sau clopidogrel), în special la pacienții cu factori de risc trombotic suplimentari. Decizia administrării măsurilor profilactice trebuie luată după evaluarea atentă a factorilor de risc preexistenți ai pacientului. În studiile clinice, pacienților li s-a administrat profilactic acid acetilsalicilic sau terapie antitrombotică alternativă. Administrarea medicamentelor eritropoietice determină un risc de evenimente trombotice, incluzând tromboembolie. Prin urmare, medicamentele eritropoietice, ca și medicamentele care pot crește riscul de evenimente tromboembolice, trebuie utilizate cu precauție.

Neuropatie periferică

Pacienții cu neuropatie periferică manifestă \geq gradul 2 trebuie excluși din studiile clinice cu pomalidomidă. Se impune precauție când se ia în considerare tratamentul cu pomalidomidă la acești pacienți.

Disfuncție cardiacă semnificativă

Pacienții cu disfuncție cardiacă semnificativă (insuficiență cardiacă congestivă [clasa III sau IV NY Heart Association]; infarct miocardic în decurs de 12 luni de la începutul studiului sau angină pectorală slab controlată) au fost excluși din studiile clinice cu pomalidomidă. S-au raportat evenimente de insuficiență cardiacă, inclusiv insuficiență cardiacă congestivă și edem pulmonar (vezi pct. 4.8), în principal la pacienți cu boală cardiacă preexistentă sau factori de risc cardiac. Se impune precauție adecvată când se ia în considerare tratamentul cu pomalidomidă la acești pacienți, inclusiv monitorizare periodică pentru depistarea semnelor sau simptomelor insuficienței cardiace.

Sindromul de liză tumorală

Pacienții cu cel mai ridicat risc de sindrom de liză tumorală sunt cei cu masă tumorală mare înainte de tratament. Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie întreprinse măsuri de precauție adecvate.

Tumori primare suplimentare

Tumorile primare suplimentare, cum este cancerul cutanat nemelanomatos, au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat pomalidomidă (vezi pct. 4.8). Medicii trebuie să evalueze cu atenție pacienții înaintea și în timpul tratamentului, utilizând măsurile standard de screening al neoplaziilor în vederea identificării tumorilor maligne primare și să înceapă tratamentul conform indicațiilor.

Reacții alergice și reacții cutanate severe

După administrarea pomalidomidei s-au raportat cazuri de angioedem și de reacții dermatologice severe, inclusiv SSJ, TEN sau RMES (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele acestor reacții de către medicul curant și trebuie să li se recomande să solicite imediat asistență medicală în cazul în care dezvoltă aceste simptome. Administrarea pomalidomidei trebuie întreruptă în caz de erupție cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspectează SSJ, TEN sau RMES și nu trebuie reluată după întreruperea administrării din cauza acestor reacții. Pacienților cu antecedente de reacții alergice grave asociate cu talidomidă sau lenalidomidă au fost excluși din studiile clinice. Acești pacienți pot prezenta un risc mai mare de reacții de hipersensibilitate și nu trebuie să li se administreze pomalidomidă. În caz de erupție cutanată tranzitorie de gradele 2-3, trebuie luată în considerare întreruperea sau încetarea administrării de pomalidomidă. În caz de angioedem, administrarea de pomalidomidă trebuie încetată definitiv.

Amețeli și starea de confuzie

În asociere cu pomalidomida s-au raportat amețeli și stare de confuzie. Pacienții trebuie să evite situațiile în care amețelile și starea de confuzie pot reprezenta o problemă și nu trebuie să ia alte medicamente care să poată provoca amețeli sau stare de confuzie fără să solicite mai întâi recomandări medicale.

Boală pulmonară interstițială (BPI)

În asociere cu pomalidomida s-au observat cazuri de BPI și evenimente asociate, inclusiv pneumonită. Trebuie efectuată o evaluare precaută a pacienților cu debut acut sau cu o agravare inexplicabilă a simptomelor pulmonare, în vederea excluderii BPI. Tratamentul cu pomalidomidă trebuie întrerupt pe durata investigării acestor simptome și, în cazul confirmării BPI, trebuie inițiat tratamentul adecvat. Administrarea pomalidomidei trebuie reluată numai după o evaluare completă a beneficiilor și riscurilor.

Tulburări hepatice

S-au observat concentrații considerabil crescute ale alanin aminotransferazei și bilirubinei la pacienții tratați cu pomalidomidă (vezi pct. 4.8). Au existat, de asemenea, cazuri de hepatită care au determinat încetarea administrării de pomalidomidă. Se recomandă monitorizarea regulată a funcției hepatice pe durata primelor 6 luni de tratament cu pomalidomidă și, ulterior, conform indicațiilor clinice.

Infecții

Reactivarea hepatitei B a fost raportată în cazuri rare la pacienții cu antecedente de infecție cu virusul hepatitic B (VHB) cărora li s-a administrat pomalidomidă în asociere cu dexametazonă. Unele dintre aceste cazuri au progresat în insuficiență hepatică acută, determinând încetarea administrării pomalidomidei. Trebuie să se stabilească statutul viral al hepatitei B înainte de inițierea tratamentului cu pomalidomidă. Pentru pacienții cu rezultat pozitiv la testul pentru infecția cu VHB, se recomandă adresarea către un medic specialist în tratamentul hepatitei B. Trebuie procedat cu prudență la

utilizarea pomalidomidei în asociere cu dexametazonă la pacienții cu antecedente de infecție cu VHB, inclusiv pacienții care au status pozitiv pentru anticorpi anti-HBc, dar negativ pentru AgHBs. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB pe parcursul tratamentului.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul pomalidomidei asupra altor medicamente

Nu se anticipează ca pomalidomida să provoace interacțiuni medicamentoase farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic, din cauza inhibiției sau inducției izoenzimei P450 sau inhibiției transportorilor, atunci când se administrează cu substraturi ale acestor enzime sau transportori. Nu s-a evaluat din punct de vedere clinic posibilitatea apariției acestor interacțiuni, incluzând impactul posibil al pomalidomidei asupra farmacocineticii contraceptivelor orale combinate (vezi Teratogenicitate de la pct. 4.4).

Efectele altor medicamente asupra pomalidomidei

Pomalidomida este metabolizată parțial de către CYP1A2 și CYP3A4/5. Este, de asemenea, un substrat pentru glicoproteina P. Administrarea concomitentă a pomalidomidei cu ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4/5 și al P-gP, sau cu carbamazepină, un inductor puternic al CYP3A4/5, nu are efect clinic relevant asupra expunerii la pomalidomidă. Administrarea concomitentă a fluvoxaminei, un inhibitor puternic al CYP1A2, cu pomalidomidă în prezența ketoconazolului a crescut expunerea medie la pomalidomidă cu 107 %, cu un interval de încredere 90 % [91 % - 124 %] comparativ cu pomalidomidă și ketoconazol. În cadrul unui al doilea studiu, de evaluare a contribuției monoterapiei cu un inhibitor al CYP1A2 la modificările de metabolism, administrarea concomitentă a monoterapiei cu fluvoxamină cu pomalidomidă a crescut expunerea medie la pomalidomidă cu 125 %, cu un interval de încredere de 90 % [98 % - 157 %] comparativ cu pomalidomidă în monoterapie. Dacă se administrează inhibitori puternici ai CYP1A2 (de exemplu ciprofloxacina, enoxacina și fluvoxamină) concomitent cu pomalidomidă, doza de pomalidomidă se va reduce cu 50 %.

Dexametazonă

Administrarea concomitentă de pomalidomidă în doze multiple de până la 4 mg și dexametazonă (un inductor slab până la moderat al mai multor enzime CYP, incluzând CYP3A) în doză de 20 mg până la 40 mg la pacienți cu mielom multiplu nu a avut efect asupra farmacocineticii pomalidomidei, comparativ cu pomalidomida administrată în monoterapie.

Nu se cunoaște efectul dexametazonei asupra warfarinei. În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea strictă a concentrațiilor de warfarină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă. Dacă o femeie careia i s-a administrat tratament cu pomalidomidă rămâne gravidă, tratamentul trebuie oprit iar pacienta trebuie îndrumată către un medic specialist sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări. Dacă rămâne gravidă partenera unui pacient căruia i se administrează pomalidomidă, se recomandă ca femeia respectivă să fie îndrumată către un medic specialist sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări. Pomalidomida este prezentă în spermă la om. Ca măsură de precauție, toți pacienții de sex masculin cărora li se administrează pomalidomidă trebuie să utilizeze prezervative pe toată durata tratamentului, în timpul întreruperii dozei și timp de 7 zile după

oprirea tratamentului, dacă partenera lor este gravidă sau se află la vârsta fertilă și nu utilizează măsuri contraceptive (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Sarcina

Se anticipează efectul teratogen al pomalidomidei la om. Pomalidomida este contraindicată în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite toate condițiile de prevenire a sarcinii, vezi pct. 4.3 și pct. 4.4.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pomalidomida se excretă în laptele uman. După administrare, pomalidomida a fost detectată în lapte la femelele de șobolan care alăptau. Din cauza reacțiilor adverse posibile ale pomalidomidei la copiii alăptați, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe administrarea medicamentului, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul terapiei pentru femeie.

Fertilitatea

S-a descoperit că pomalidomida are un impact negativ asupra fertilității și este teratogenă la animale. Pomalidomida a traversat bariera feto-placentară și a fost detectată în sângele fetal în urma administrării la femelele gravide de iepure, vezi pct. 5.3.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pomalidomida are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Au fost raportate oboseală, scăderea nivelului de conștiență, confuzie și amețeli după utilizarea pomalidomidei. Dacă sunt afectați, pacienții trebuie instruiți să nu conducă vehicule, să nu folosească utilaje și să nu efectueze sarcini periculoase în timp ce sunt tratați cu pomalidomidă.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse în cadrul studiilor clinice au fost tulburări hematologice și limfatice, incluzând anemie (45,7 %), neutropenie (45,3 %) și trombocitopenie (27 %); tulburări generale și la nivelul locului de administrare, incluzând oboseală (28,3 %), pirexie (21 %) și edeme periferice (13 %); infecții și infestări, incluzând pneumonie (10,7 %). Reacțiile adverse de neuropatie periferică au fost raportate la 12,3 % dintre pacienți, iar reacțiile adverse embolice sau trombotice venoase (ETV) au fost raportate la 3,3% dintre pacienți. Reacțiile adverse de gradul 3 sau 4 cel mai frecvent raportate au fost tulburări hematologice și limfatice, incluzând neutropenie (41,7 %), anemie (27 %) și trombocitopenie (20,7 %); infecții și infestări, incluzând pneumonie (9 %); și tulburări generale și la nivelul locului de administrare, incluzând oboseală (4,7 %), pirexie (3 %) și edeme periferice (1,3 %). Reacția adversă gravă cel mai frecvent raportată a fost pneumonia (9,3 %). Alte reacții adverse grave raportate au inclus neutropenie febrilă (4,0 %), neutropenia (2,0 %), trombocitopenia (1,7 %) și reacțiile adverse ETV (1,7 %).

Reacțiile adverse au avut tendința de a apărea mai frecvent în cursul primelor 2 cicluri de tratament cu pomalidomidă.

Reacțiile adverse prezentate sub formă tabelară

În continuare, în tabelul 1, sunt prezentate reacțiile adverse observate la pacienții cărora li s-au administrat pomalidomidă și dexametazonă, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO) și de frecvență, pentru toate reacțiile adverse (RA) și pentru reacțiile adverse de gradul 3 sau 4.

Frecvențele reacțiilor adverse sunt cele raportate în grupul cu pomalidomidă și dexametazonă în cadrul studiului CC-4047-MM-003 (n = 302) și din datele de după punerea pe piață. În cadrul fiecărei clasificări pe ASO și pe grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite, în conformitate cu ghidurile actuale, astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Tabelul 1. RA observate la pacienții tratați cu pomalidomidă plus dexametazonă.

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate RA /Frecvență	RA de gradul 3-4 / Frecvență
Infecții și infestări	<p><u>Foarte frecvente</u> pneumonie (infecții bacteriene, virale și fungice, inclusiv infecții oportuniste)</p> <p><u>Frecvente</u> sepsis neutropenic, bronhopneumonie, bronșită, infecții ale tractului respirator, infecții ale tractului respirator superior, rinoфарingită, herpes zoster.</p> <p><u>Frecvență necunoscută</u> reactivarea hepatitei B</p>	<p><u>Frecvente</u> sepsis neutropenic, pneumonie (infecții bacteriene, virale și fungice, inclusiv infecții oportuniste), bronhopneumonie, infecții ale tractului respirator, infecții ale tractului respirator superior,</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> bronșită, herpes zoster,</p> <p><u>Frecvență necunoscută</u> reactivarea hepatitei B</p>
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	<p><u>Mai puțin frecvente</u> carcinom cutanat bazocelular, carcinom cutanat cu celule scuamoase</p>	<p><u>Mai puțin frecvente</u> carcinom cutanat bazocelular, carcinom cutanat cu celule scuamoase</p>
Tulburări hematologice și limfatice	<p><u>Foarte frecvente</u> neutropenie, trombocitopenie, leucopenie, anemie</p> <p><u>Frecvente</u> neutropenie febrilă, pancitopenie*</p>	<p><u>Foarte frecvente</u> neutropenie, trombocitopenie, anemie</p> <p><u>Frecvente</u> neutropenie febrilă, leucopenie, pancitopenie*</p>
Tulburări ale sistemului imunitar	<p><u>Frecvente</u> angioedem*, urticarie*</p>	<p><u>Mai puțin frecvente</u> angioedem*, urticarie*</p>
Tulburări metabolice și de nutriție	<p><u>Foarte frecvente</u> scăderea apetitului alimentar</p> <p><u>Frecvente</u> hiperkaliemie, hiponatriemie, hiperuricemie*</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> sindromul de liză tumorală*</p>	<p><u>Frecvente</u> hiperkaliemie, hiponatriemie, hiperuricemie*</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> scăderea apetitului alimentar, sindromul de liză tumorală*</p>
Tulburări psihice	<p><u>Frecvente</u> stare confuzională,</p>	<p><u>Frecvente</u> stare confuzională,</p>

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate RA /Frecvență	RA de gradul 3-4 / Frecvență
Tulburări ale sistemului nervos	<u>Frecvente</u> reducerea stării de conștiență, neuropatie senzitivă periferică, amețeli, tremor, hemoragie intracraniană* <u>Mai puțin frecvente</u> Accident vascular cerebral*	<u>Frecvente</u> reducerea stării de conștiență <u>Mai puțin frecvente</u> neuropatie senzitivă periferică, amețeli, tremor, accident vascular cerebral*, hemoragie intracraniană*
Tulburări acustice și vestibulare	<u>Frecvente</u> vertij	<u>Frecvente</u> vertij
Tulburări cardiace	<u>Frecvente</u> insuficiență cardiacă*, fibrilație atrială*, infarct miocardic*	<u>Frecvente</u> insuficiență cardiacă*, fibrilație atrială*, <u>Mai puțin frecvente</u> infarct miocardic*
Tulburări vasculare	<u>Frecvente</u> tromboză venoasă profundă	<u>Mai puțin frecvente</u> tromboză venoasă profundă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<u>Foarte frecvente</u> dispnee, tuse <u>Frecvente</u> embolie pulmonară, epistaxis*, boală pulmonară interstițială*	<u>Frecvente</u> dispnee <u>Mai puțin frecvente</u> embolie pulmonară, tuse, epistaxis*, boală pulmonară interstițială*
Tulburări gastro-intestinale	<u>Foarte frecvente</u> diaree, greață, constipație <u>Frecvente</u> vărsături, hemoragie gastro-intestinală	<u>Frecvente</u> diaree, vărsături, constipație <u>Mai puțin frecvente</u> greață, hemoragie gastro-intestinală
Tulburări hepatobiliare	<u>Mai puțin frecvente</u> hiperbilirubinemie, hepatită*	<u>Mai puțin frecvente</u> hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<u>Frecvente</u> erupție cutanată tranzitorie, prurit <u>Cu frecvență necunoscută</u> Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice* Necroliză epidermică toxică* Sindrom Stevens-Johnson*	<u>Frecvente</u> erupție cutanată tranzitorie <u>Cu frecvență necunoscută</u> Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice* Necroliză epidermică toxică* Sindrom Stevens-Johnson*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<u>Foarte frecvente</u> durere osoasă, spasme musculare	<u>Frecvente</u> durere osoasă <u>Mai puțin frecvente</u> spasme musculare

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate RA /Frecvență	RA de gradul 3-4 / Frecvență
Tulburări renale și ale căilor urinare	<u>Frecvente</u> insuficiență renală, retenție urinară	<u>Frecvente</u> insuficiență renală <u>Mai puțin frecvente</u> retenție urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	<u>Frecvente</u> durere pelvină	<u>Frecvente</u> durere pelvină
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Foarte frecvente</u> fatigabilitate, pirexie, edeme periferice	<u>Frecvente</u> fatigabilitate, pirexie, edeme periferice
Investigații diagnostice	<u>Frecvente</u> scăderea numărului de neutrofile, scăderea numărului de leucocite, scăderea numărului de trombocite, creșterea concentrației alanin aminotransferazei, creșterea concentrației sanguine de acid uric*	<u>Frecvente</u> scăderea numărului de neutrofile, scăderea numărului de leucocite, scăderea numărului de trombocite, creșterea concentrației alanin aminotransferazei <u>Mai puțin frecvente</u> creșterea concentrației sanguine de acid uric*

* Identificat din datele de după punerea pe piață, cu frecvențe bazate pe datele din studii clinice.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Teratogenitatea

Pomalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida. Talidomida este o substanță cu efecte teratogene cunoscute la om, care determină malformații congenitale severe, cu risc vital. S-a demonstrat că pomalidomida este teratogenă la șoareci și iepuri când se administrează în perioada de organogeneză majoră (vezi pct. 4.6. și 5.3). Dacă pomalidomida este utilizată în timpul sarcinii se prevede apariția unui efect teratogen al pomalidomidei la om (vezi pct. 4.4).

Neutropenia și trombocitopenia

Neutropenia a apărut la 45,3 % dintre pacienții cărora li s-a administrat pomalidomidă și dexametazonă în doză scăzută (Pom + Dex-DS) și la 19,5 % dintre pacienții cărora li s-a administrat dexametazonă în doză crescută (Dex-DC). Neutropenia a fost de gradul 3 sau 4 la 41,7 % dintre pacienții cărora li s-a administrat Pom + Dex-DS, comparativ cu 14,8 % dintre cei cărora li s-a administrat Dex-DC. La pacienții tratați cu Pom + Dex-DS, neutropenia gravă a fost mai puțin frecventă (2,0 % dintre pacienți), nu a dus la oprirea tratamentului și a fost asociată cu întreruperea tratamentului la 21,0 % dintre pacienți și cu scăderea dozei la 7,7 % dintre pacienți.

Neutropenia febrilă (NF) a fost prezentă la 6,7 % dintre pacienții cărora li s-a administrat Pom + Dex SC, față de niciun pacient dintre cei cărora li s-a administrat Dex-DC. Toate au fost raportate ca fiind de gradul 3 sau 4. NF a fost raportată ca fiind gravă la 4,0 % dintre pacienți. NF a fost asociată cu întreruperea dozei la 3,7 % dintre pacienți și cu scăderea dozei la 1,3 % dintre pacienți, dar fără oprirea administrării tratamentului.

Trombocitopenia a apărut la 27,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat Pom + Dex-DS și la 26,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat Dex-DC. Trombocitopenia a fost de gradul 3 sau 4 la 20,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat Pom + Dex-DS și la 24,2% dintre cei cărora li s-a administrat Dex-DC. La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Pom + Dex-DS, trombocitopenia a fost gravă la 1,7% dintre pacienți, a dus la scăderea dozei la 6,3% dintre pacienți, la

întreruperea administrării dozei la 8% dintre pacienți și la oprirea tratamentului la 0,7% dintre pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Infecție

Infecția a fost cea mai frecventă reacție toxică nehematologică; aceasta a apărut la 55,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat Pom + Dex-DS și la 48,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat Dex-DC. Aproximativ jumătate dintre aceste infecții au fost de gradul 3 sau 4; 24,0% la pacienții tratați cu Pom + Dex-DS și 22,8% la pacienții cărora li s-a administrat Dex-DC.

La pacienții tratați cu Pom + Dex-DS, infecțiile raportate cel mai frecvent au fost pneumonia și infecțiile tractului respirator superior (la 10,7% și, respectiv, la 9,3% dintre pacienți); 24,3% dintre infecțiile raportate au fost grave și letale (de gradul 5), apărând la 2,7% dintre pacienții tratați. La pacienții tratați cu Pom + Dex-DS, infecțiile au dus la oprirea tratamentului la 2,0% dintre pacienți, la întreruperea tratamentului la 14,3% dintre pacienți și la scăderea dozei la 1,3% dintre pacienți.

Evenimente tromboembolice

3,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat Pom + Dex-DS și 2,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat Dex-DC au prezentat evenimente embolice sau trombotice venoase (ETV). Reacțiile de gradul 3 sau 4 au apărut la 1,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat Pom + Dex-DS și la niciun pacient dintre cei cărora li s-a administrat Dex-DC. La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Pom + Dex-DS, ETV au fost raportate ca fiind grave la 1,7% dintre pacienți, în cadrul studiilor clinice nu au fost raportate reacții letale și ETV nu au fost asociate cu oprirea administrării dozei.

Profilaxia cu acid acetilsalicilic (și alte anticoagulante la pacienții cu risc crescut) a fost obligatorie pentru toți pacienții participanți în studiile clinice. Se recomandă terapie anticoagulantă (cu excepția cazurilor în care există contraindicații) (vezi pct. 4.4).

Neuropatie periferică

Pacienții cu neuropatie periferică curentă de grad ≥ 2 au fost excluși din studiile clinice. Neuropatia periferică, în principal de gradul 1 sau 2, a apărut la 12,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat Pom + Dex-DS și la 10,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat Dex-DC. Reacțiile de gradul 3 sau 4 au apărut la 1,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat Pom + Dex-DS și la 1,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat Dex-DC. La pacienții la care s-a administrat tratament cu Pom + Dex-DS, nu s-au raportat reacții de neuropatie periferică care să fi fost grave în cadrul studiilor clinice, iar neuropatia periferică a dus la oprirea administrării dozei la 0,3% dintre pacienți (vezi pct. 4.4).

Timpul median până la debutul neuropatiei a fost de 2,1 săptămâni, cu variații de la 0,1 la 48,3 săptămâni. Timpul median până la debut a fost mai precoce la pacienții cărora li s-a administrat Dex-DC comparativ cu cei cărora li s-a administrat Pom + Dex-DS (1,3 săptămâni comparativ cu 2,1 săptămâni).

Timpul median până la rezolvare a fost de 22,4 săptămâni la pacienții cărora li s-a administrat Pom + Dex-DS și de 13,6 săptămâni la pacienții cărora li s-a administrat Dex-DC. Limita inferioară a ÎÎ 95% a fost de 5,3 săptămâni la pacienții tratați cu Pom + Dex-DS și de 2,0 săptămâni la pacienții cărora li s-a administrat Dex-DC.

Hemoragie

Au fost raportate tulburări hemoragice în asociere cu pomalidomida, în special la pacienții cu factori de risc cum sunt medicamentele concomitente care cresc susceptibilitatea la sângerare. Evenimentele hemoragice au inclus epistaxis, hemoragie intracraniană și hemoragie gastro-intestinală.

Reacții alergice și reacții cutanate severe

Au fost raportate angioedem și reacții cutanate severe, inclusiv SSJ, TEN sau RMESS cu utilizarea pomalidomidei. Pacienților cu antecedente de erupții cutanate tranzitorii asociate cu administrarea de lenalidomidă sau talidomidă nu trebuie să li se administreze pomalidomidă (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

S-au studiat doze de pomalidomidă de până la 50 mg sub formă de doză unică la voluntarii sănătoși și de 10 mg sub formă de doze multiple, administrate o dată pe zi la pacienții cu mielom multiplu, fără a se raporta reacții adverse grave legate de supradozaj. În studiile efectuate, s-a descoperit că pomalidomida se elimină prin hemodializă.

În caz de supradozaj se recomandă tratament de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresive, Alte imunosupresive, codul ATC: L04AX06.

Mecanism de acțiune

Pomalidomida prezintă activitate antitumorală și antimielomatoasă directă, activități imunomodulatoare și inhibă suportul celulelor stromale de creștere a celulelor tumorale în mielomul multiplu. În mod specific, pomalidomida inhibă proliferarea și induce apoptoza celulelor tumorale hematopoietice. În plus, pomalidomida inhibă proliferarea liniilor celulare în mielomul multiplu rezistent la lenalidomidă și are acțiune sinergică cu dexametazona în inducerea apoptozei celulelor tumorale, atât în liniile celulare sensibile la lenalidomidă cât și în cele rezistente la lenalidomidă. Pomalidomida amplifică răspunsul imun mediat celular al limfocitelor T și al celulelor natural killer (NK) și inhibă producerea citochinelor proinflamatorii (de exemplu FNT- α și IL-6) de către monocite. De asemenea, pomalidomida inhibă angiogeneza prin blocarea migrării și a adeziunii celulelor endoteliale.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța pomalidomidei în asociere cu dexametazona au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic de fază III, multicentric, randomizat, deschis (CC-4047-MM-003), în care tratamentul cu pomalidomidă și dexametazonă în doză scăzută (POM + Dex-DS) a fost comparat cu dexametazona în doză crescută (Dex-DC), în monoterapie, la pacienți adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, tratați anterior, cărora li s-au administrat cel puțin două scheme de tratament anterioare, incluzând lenalidomidă și bortezomib, și la care s-a demonstrat progresia bolii la ultimul tratament. În studiu au fost înrolați în total 455 pacienți: 302 în grupul de tratament cu POM + Dex-DS și 153 în brațul de tratament cu Dex-DC. Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (59%) și aparțineau rasei albe (79%); vârsta mediană pentru populația generală a fost de 64 ani (min, max: 35, 87 ani).

Pacienților din grupul cu POM + Dex-DS li s-a administrat pomalidomidă 4 mg pe cale orală, în zilele 1 - 21 ale fiecărui ciclu de 28 zile. Dex-DS (40 mg) a fost administrată o dată pe zi, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 zile. Pentru grupul Dex-DC, dexametazona (40 mg) a fost administrată o dată pe zi în zilele 1-4, 9-12 și 17-20 ale unui ciclu de 28 zile. Pacienții cu vârsta > 75 ani au început tratamentul cu dexametazonă 20 mg. Tratamentul a continuat până când pacienții au prezentat progresia bolii.

Criteriul principal de eficacitate primară a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) conform criteriilor Grupului internațional de lucru pentru mielomul multiplu (*International Myeloma Working Group* (IMWG)). Pentru populația cu intenție de tratament (Idt), timpul median de SFPB, verificat de

Comitetul independent de decizie și revizie (Independent Review Adjudication Committee – IRAC) pe baza criteriilor IMWG, a fost de 15,7 săptămâni (ÎI95% : 13,0; 20,1) în grupul POM + DEX-DS; rata estimată de supraviețuire în absența evenimentelor la 26 săptămâni a fost de 35,99% ($\pm 3,46$). În grupul Dex-DC, timpul median de SFPB a fost de 8,0 săptămâni (ÎI95% : 7,0; 9,0); rata estimată de supraviețuire în absența evenimentelor la 26 săptămâni a fost de 12,15% ($\pm 3,63$ %).

SFPB a fost evaluată la mai multe subgrupuri relevante: sex, rasă, status de performanță ECOG, factori de stratificare (vârstă, populația cu boală, tratamente anterioare împotriva mielomului [2, > 2]), parametrii selectați de semnificație prognostică (concentrația inițială de beta-2 microglobulină, concentrația inițială de albumină, insuficiența renală inițială și riscul citogenetic) și expunerea și răspunsul refractar la alte tratamente anterioare împotriva mielomului. Indiferent de subgrupul evaluat, SFPB a fost în general compatibilă cu cea observată la populația Idt pentru ambele grupe de tratament.

SFPB este prezentată pe scurt în Tabelul 2 pentru populația Idt. Curba Kaplan-Meier pentru SFPB pentru populația IdT este prezentată în Figura 1.

Tabelul 2: Timpul de supraviețuire fără progresia bolii conform reviziei IRAC pe baza criteriilor IMWG (testul Log Rank stratificat) (populația IdT)

	POM+Dex-DS (N=302)	Dex-DC (N=153)
Supraviețuire fără progresia bolii (SFPB), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzurați, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Cu progresie a bolii/Decedați, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Timp de supraviețuire fără progresia bolii (săptămâni)		
Median ^a	15,7	8,0
Bilateral ÎI95% ^b	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Raport de risc (POM+Dex-DS:Dex- DC) bilateral ÎI95% ^c	0,45 [0,35; 0,59]	
Valoarea-p a testului Log-Rank bilateral ^d	<0,001	

Observație: ÎI=Interval de încredere; IRAC=Independent Review Adjudication Committee (Comitet independent de decizie și revizie); NE = Nu poate fi estimat.

^a Mediană bazată pe estimarea Kaplan-Meier.

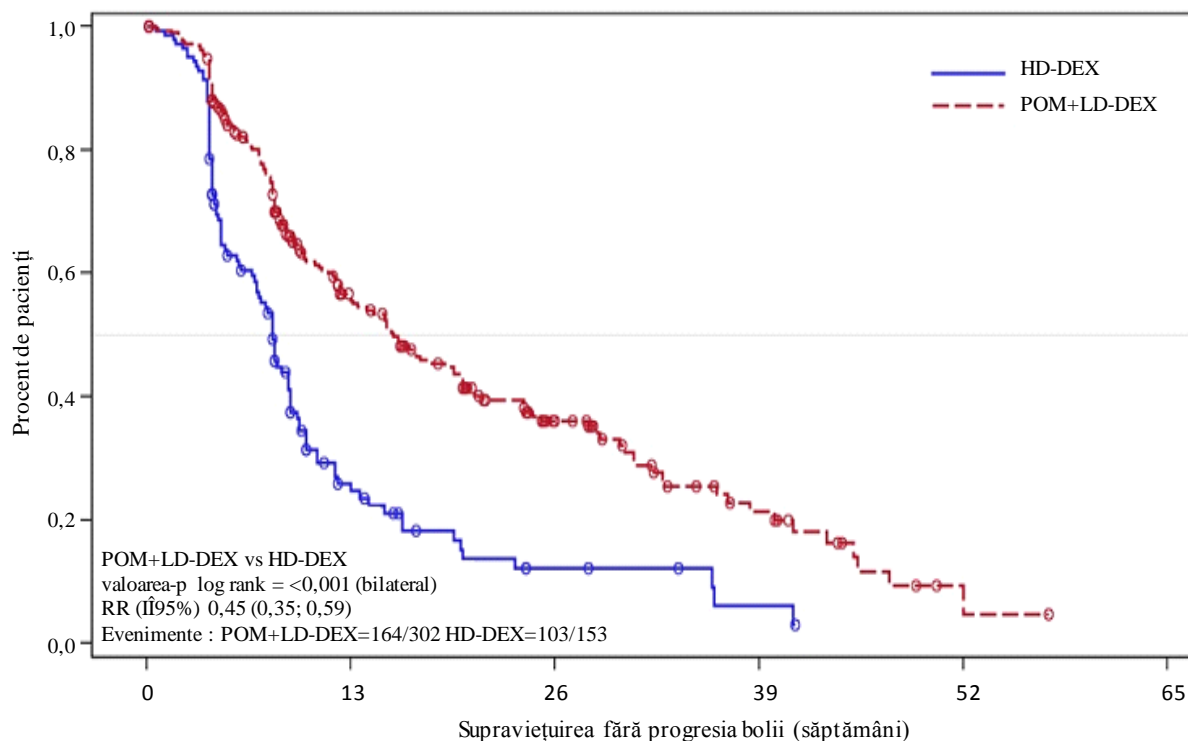
^b interval de încredere 95% privind timpul median de supraviețuire fără progresia bolii.

^c Pe baza modelului Cox de risc proporțional, prin compararea funcțiilor de risc asociate cu grupele de tratament, stratificate în funcție de vârstă (≤ 75 față de >75), populația cu boală refractară atât la lenalidomidă cât și la bortezomib față de nerefractară la ambele substanțe active) și numărul anterior al tratamentelor împotriva mielomului (=2 față de >2).

^d Valoarea p se bazează pe testul log-rank stratificat, cu aceiași factori de stratificare ca și modelul Cox de mai sus.

Data de referință: 07 Sep 2012

Figura 1. Supraviețuirea fără progresia bolii pe baza reviziei IRAC a răspunsului conform criteriilor IMWG (testul Log Rank stratificat) (populația IdT)



Data de referință: 07 Sep 2012

Supraviețuirea globală a reprezentat criteriul final secundar fundamental al studiului. Un număr total de 226 (74,8%) pacienți cu POM + DEX-DS și 95 (62,1%) pacienți cu Dex-DC erau în viață la data de referință (07 Sep 2012). Timpul median de supraviețuire globală (SG) conform estimărilor Kaplan-Meier nu a fost atins pentru grupul cu POM + DEX-DS, dar se anticipează că este de cel puțin 48 săptămâni, adică limita inferioară a Î95%. Timpul median de supraviețuire globală (SG) pentru grupul cu Dex-DC a fost de 34 săptămâni (Î95% : 23,4; 39,9). Rata fără evenimente la 1 an a fost de 52,6% ($\pm 5,72\%$) pentru grupul cu POM + DEX-DS și de 28,4% ($\pm 7,51\%$) pentru grupul cu Dex-DC. Diferența privind SG între cele două grupe de tratament a fost semnificativă statistic ($p < 0,001$).

Supraviețuirea globală este prezentată pe scurt în Tabelul 3 pentru populația IdT. Curba Kaplan-Meier pentru SG pentru populația IdT este prezentată în Figura 2.

Pe baza rezultatelor criteriilor finale SFPB și SG Comitetul de monitorizare a datelor, stabilit pentru acest studiu, a recomandat ca studiul să fie finalizat și ca pacienții din grupul Dex-DC să fie transferați în grupul POM + DEX-DS.

Tabelul 3: Supraviețuirea globală: Populația IdT

	Date statistice	POM+Dex-DS (N=302)	Dex-DC (N=153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzurați	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Decedați	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Timp de supraviețuire (săptămâni)	Median ^a	NE	34,0
	Bilateral 95% Î ^b	[48,1, NE]	[23,4; 39,9]

	Date statistice	POM+Dex-DS (N=302)	Dex-DC (N=153)
Raport de risc (POM+Dex-DS:Dex-DC) [Bilateral ÎI95% ^c]		0,53[0,37; 0,74]	
Valoarea-p a testului Log-Rank bilateral ^d		<0,001	

Observație: ÎI=Interval de încredere. NE = Nu poate fi estimat.

^a Mediana se bazează pe estimarea Kaplan-Meier.

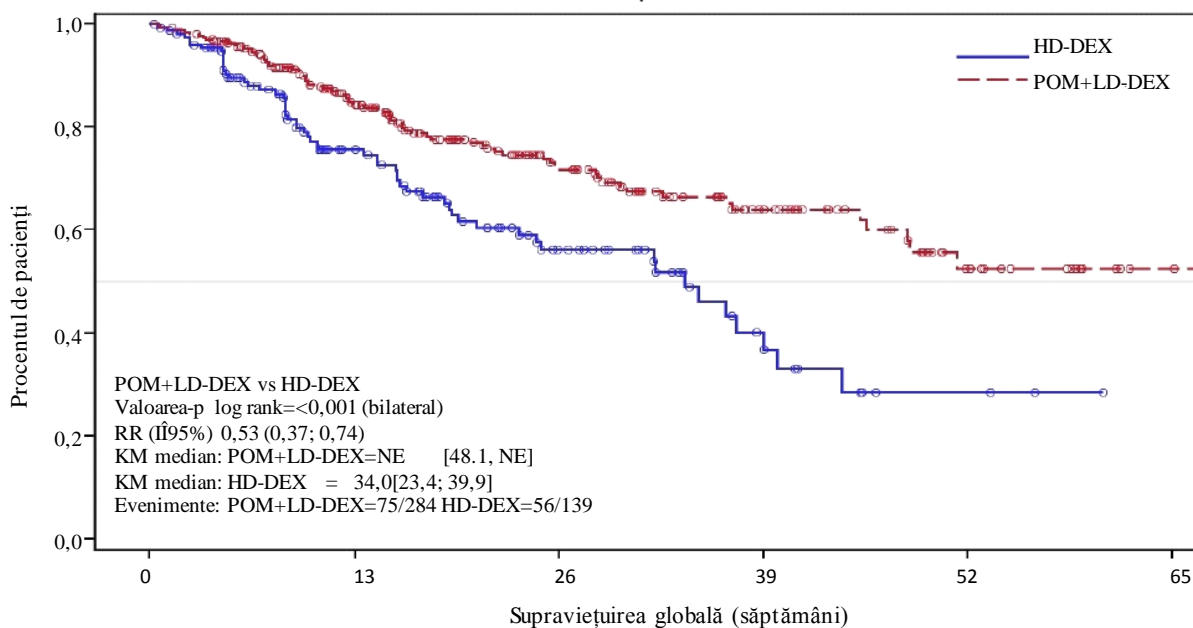
^b Interval de încredere 95% privind timpul median de supraviețuire generală.

^c Pe baza modelului Cox de risc proporțional, prin compararea funcțiilor de risc asociate cu grupele de tratament.

^d Valoarea -p se batează pe testul log-rank nestratificat.

Data de referință: 07 Sep 2012

Figura 2: Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea globală (populația IdT)



Referință: 07 Sep 2012

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu pomalidomidă la toate subgrupele de copii și adolescenți în mielomul multiplu (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Pomalidomida este absorbită atingând concentrația plasmatică maximă (C_{max}) într-un interval cuprins între 2 și 3 ore, iar absorbția este de cel puțin 73% după administrarea unei doze unice orale.

Expunerea sistemică (ASC) a pomalidomidei crește aproximativ linear și proporțional cu creșterea dozei. În urma administrării unor doze repetate, pomalidomida are o rată de acumulare cuprinsă între 27 și 31% pe ASC.

Administrarea concomitentă cu o masă bogată în grăsimi și cu un conținut caloric ridicat încetinește rata absorbției, scăzând C_{max} plasmatică medie cu aproximativ 27%, dar are efect minim asupra gradului de absorbție globală, rezultând o diminuare de 8% a ASC medii. Prin urmare, pomalidomida poate fi administrată cu sau fără alimente.

Distribuție

La starea de echilibru, pomalidomida are un volum mediu aparent de distribuție (Vd/F) cuprins între 62 și 138 l. La subiecții sănătoși, pomalidomida se distribuie în spermă cu o concentrație de aproximativ 67% din concentrația plasmatică la 4 ore de la administrarea dozei (T_{max} aproximativ) după 4 zile de la administrarea unei doze de 2 mg o dată pe zi. *In vitro*, legarea enantiomerilor pomalidomidei de proteine în plasma umană este cuprinsă între 12% și 44% și nu depinde de concentrație.

Metabolizare

In vivo, pomalidomida este componenta circulantă majoră (aproximativ 70% din radioactivitatea în plasmă) la subiecții sănătoși cărora li s-a administrat o doză orală unică de pomalidomidă- $[^{14}C]$ (2 mg). Nu au existat metaboliți la >10% față de componenta de origine sau radioactivitatea totală în plasmă.

Căile metabolice principale ale radioactivității excretate sunt hidroxilarea urmată de glucuronidare sau hidroliza. *In vitro*, CYP1A2 și CYP3A4 au fost identificate ca fiind enzimele principale implicate în hidroxilarea pomalidomidei mediată de CYP, cu CYP2C19 și CYP2D6 având contribuții minore suplimentare. *In vitro*, pomalidomida este și un substrat al glicoproteinei P. Administrarea concomitentă a pomalidomidei cu ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4/5 și P-gp, sau cu carbamazepină, un inductor puternic al CYP3A4/5, nu a avut un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la pomalidomidă. Administrarea concomitentă a fluvoxaminei, un inhibitor puternic al CYP1A2, cu pomalidomidă în prezența ketoconazolului a crescut expunerea medie la pomalidomidă cu 107%, cu un interval de încredere 90% [91% - 124%] comparativ cu administrarea de pomalidomidă și ketoconazol. În cadrul unui al doilea studiu, de evaluare a contribuției monoterapiei cu un inhibitor al CYP1A2 la modificările de metabolism, administrarea concomitentă a monoterapiei cu fluvoxamină cu pomalidomidă a crescut expunerea medie la pomalidomidă cu 125%, cu un interval de încredere de 90% [98% - 157%] comparativ cu pomalidomidă în monoterapie. Dacă se administrează inhibitori puternici ai CYP1A2 (de exemplu ciprofloxacina, enoxacina și fluvoxamină) concomitent cu pomalidomidă, doza de pomalidomidă se va reduce cu 50%. Administrarea pomalidomidei la fumători, fiind cunoscut că fumatul de tutun induce izoforma CYP1A2, nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la pomalidomidă, comparativ cu expunerea la pomalidomidă observată la nefumători.

Pe baza datelor *in vitro*, pomalidomida nu este inhibitor sau inductor al izoenzimelor sistemului citocrom P-450 și nu inhibă niciunul dintre transportorii de medicamente care au fost studiați. Nu se preconizează interacțiuni relevante din punct de vedere clinic atunci când pomalidomida este administrată concomitent cu substraturi ale acestor căi metabolice.

Eliminare

Pomalidomida se elimină cu un timp median de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 9,5 ore la subiecții sănătoși și de aproximativ 7,5 ore la pacienții cu mielom multiplu. Pomalidomida are un clearance mediu total în organism (CL/F) de aproximativ 7-10 l/oră.

În urma unei administrări unice orale de pomalidomidă $[^{14}C]$ (2 mg) la subiecți sănătoși, aproximativ 73% și 15% din doza radioactivă se elimină prin urină și, respectiv, materii fecale, cu aproximativ 2% și 8% din carbonul radioactiv dozat eliminat sub formă de pomalidomidă în urină și materii fecale.

Pomalidomida este metabolizată extensiv înaintea excreției, metaboliții rezultanți fiind eliminați în principal prin urină. Cei 3 metaboliți principali în urină (formați prin hidroliză sau hidroxilare cu glucuronidare succesivă) reprezintă aproximativ 23%, 17%, și, respectiv, 12%, din doza în urină.

Metaboliții dependenți de CYP reprezintă aproximativ 43% din radioactivitatea totală eliminată, în timp ce metaboliții hidrolitici independenți de CYP reprezintă aproximativ 25%, iar excreția

pomalidomidei sub formă nemodificată reprezintă aproximativ 10% (2% în urină și 8% în materii fecale).

Farmacocinetica (FC) populațională

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale utilizând un model bicompartimentat, subiecții sănătoși și pacienții cu mielom multiplu au prezentat valori comparabile ale clearance-ului aparent (CL/F) și ale volumului central aparent de distribuție (V_2/F). În țesuturile periferice, pomalidomida a fost captată în mod preferențial de tumori, cu valori ale clearance-ului pentru distribuție periferic aparent (Q/F) și ale volumului periferic aparent de distribuție (V_3/F) de 3,7 ori și, respectiv, de 8 ori mai mari decât cele ale subiecților sănătoși.

Copii și adolescenți

Nu există date disponibile privind administrarea pomalidomidei la subiecți copii (< 18 ani).

Pacienți vârstnici

Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale la subiecți sănătoși și la pacienți cu mielom multiplu, nu s-a observat nicio influență semnificativă a vârstei (19-83 ani) asupra clearance-ului oral al pomalidomidei. În studiile clinice, nicio ajustare a dozei nu a fost necesară la pacienții vârstnici (> 65 ani) expuși la pomalidomidă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Analizele farmacocinetice populaționale au evidențiat că parametrii farmacocinetici ai pomalidomidei nu au fost afectați în mod remarcabil la pacienții cu insuficiență renală (definit în funcție de clearance-ul creatininei sau rata de filtrare glomerulară estimată [RFG_e]), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (ClCr \geq 60 ml/minut). Expunerea la pomalidomidă conform ASC normalizată medie a fost de 98,2%, cu un interval de încredere de 90% [77,4% până la 120,6%], la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG_e \geq 30 până la \leq 45 ml/minut/1,73 m²), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Expunerea la pomalidomidă conform ASC normalizată medie a fost de 100,2%, cu un interval de încredere de 90% [79,7% până la 127,0%], la pacienții cu insuficiență renală severă care nu necesită dializă (ClCr < 30 sau RFG_e < 30 ml/minut/1,73 m²), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Expunerea la pomalidomidă conform ASC normalizată medie a crescut cu 35,8%, cu un IÎ 90% [7,5% până la 70,0%], la pacienții cu insuficiență renală severă care necesită dializă (ClCr < 30 care necesită dializă), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Modificările medii ale expunerii la pomalidomidă în fiecare dintre aceste grupuri cu insuficiență renală nu sunt de o magnitudine care necesită ajustări ale dozei.

Insuficiență hepatică

Parametrii farmacocinetici au înregistrat modificări modeste la pacienții cu insuficiență hepatică (definită conform criteriilor Child-Pugh) comparativ cu subiecții sănătoși. Expunerea medie la pomalidomidă a crescut cu 51%, cu un interval de încredere de 90% [9%-10%] la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, comparativ cu subiecții sănătoși. Expunerea medie la pomalidomidă a crescut cu 58%, cu un interval de încredere de 90% [13% - 119%] la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, comparativ cu subiecții sănătoși. Expunerea medie la pomalidomidă a crescut cu 72%, cu un interval de încredere de 90% [24% - 138%] la pacienții cu insuficiență hepatică severă, comparativ cu subiecții sănătoși. Creșterile medii ale expunerii la pomalidomidă în fiecare dintre aceste grupuri cu insuficiență hepatică nu au o magnitudine care să necesite ajustări ale schemei de administrare sau ale dozei (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii de toxicologie la administrarea de doze repetate

La șobolani, administrarea de lungă durată a pomalidomidei în doze de 50 mg/kg și zi, 250 mg/kg și zi și 1000 mg/kg și zi timp de 6 luni a fost bine tolerată. Nu s-au observat efecte adverse până la doza de 1000 mg/kg și zi (un raport de expunere de 175 ori mai mare față de doza clinică de 4 mg).

La maimuțe, pomalidomida a fost evaluată în studii cu doze repetate cu durată de până la 9 luni. În aceste studii, maimuțele au prezentat o sensibilitate mai mare la efectele pomalidomidei comparativ cu șobolanii. Efectele toxice primare observate la maimuțe au fost asociate cu sistemele hematopoietic/limforeticar. Într-un studiu cu durată de 9 luni efectuat la maimuțe cu doze de 0,05 mg/kg și zi, 0,1 mg/kg și zi și 1 mg/kg și zi, s-a observat morbiditate și s-a practicat eutanasiere precoce la 6 animale, la doza de 1 mg/kg și zi, acestea fiind atribuite efectelor imunosupresoare (infecție stafilococică, număr scăzut de limfocite în sângele periferic, inflamația cronică a intestinului gros, depleție limfoidă histologică și hipocelularitate a măduvei osoase) la expuneri crescute la pomalidomidă (raport de expunere de 15 ori mai mare față de doza clinică de 4 mg). Aceste efecte imunosupresoare au dus la eutanasierea precoce a 4 maimuțe datorită stării de sănătate deficitară (scaune apoase, scăderea apetenței față de alimente și scădere ponderală); evaluarea histopatologică a acestor animale a evidențiat inflamația cronică a intestinului gros și atrofia viloză a intestinului subțire. Infecția stafilococică a fost observată la 4 maimuțe; 3 dintre aceste animale au răspuns la tratamentul antibiotic și 1 animal a murit în absența tratamentului. În plus, date compatibile cu leucemia mieloidă acută au dus la aplicarea eutanasierii la 1 maimuță; observațiile clinice, patologia clinică și/sau alterările măduvei osoase observate la aceste animale au confirmat imunosupresia. Proliferarea minimă sau ușoară a ductului biliar asociată cu creșteri ale FAL și GGT au fost de asemenea observate la doze de 1 mg/kg și zi. Evaluarea recuperării animalelor a indicat că toate datele legate de tratament au fost reversibile după 8 săptămâni de la oprirea tratamentului, cu excepția proliferării ductelor biliare intrahepatice, observată la 1 animal în grupul cu doză de 1 mg/kg și zi. Doza la care nu s-a observat nicio reacție adversă (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) a fost de 0,1 mg/kg și zi (raport de expunere de 0,5 mai mare comparativ cu doza clinică de 4 mg).

Genotoxicitate/carcinogenicitate

Pomalidomida nu a fost mutagenă în testele privind mutațiile la bacterii și mamifere și nu a determinat aberații cromozomiale în limfocitele din sângele uman periferic sau formare de micronuclei în eritrocitele policromatice în măduva osoasă la șobolanii cărora li s-au administrat doze de până la 2000 mg/kg și zi. Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate.

Fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce

Într-un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce la șobolani, pomalidomida a fost administrată la masculi și femele în doze de 25 mg/kg și zi, 250 mg/kg și zi și 1000 mg/kg și zi. Examinarea intrauterină în ziua 13 de gestație a demonstrat o scădere a numărului de embrioni viabili și o creștere a numărului de avorturi post-implantare la toate nivelurile de dozaj. Prin urmare, doza NOAEL pentru aceste efecte observate a fost <25 mg/kg și zi (ASC_{24ore} a fost de 39960 ng•oră/ml (nanogram•oră/mililitru) la doza minimă testată și raportul de expunere a fost de 99 de ori mai mare față de doza clinică de 4 mg). Când masculii cărora li s-a administrat tratament în acest studiu au fost împerecheați cu femele la care nu s-a administrat tratament, toți parametrii uterini au fost comparabili cu cei din grupul de control. Pe baza acestor rezultate, efectele observate au fost atribuite tratamentului la femele.

Dezvoltarea embriofetală

Pomalidomida s-a dovedit a fi teratogenă atât la șobolani cât și la iepuri, când s-a administrat în perioada de organogeneză majoră. În studiul privind toxicitatea asupra dezvoltării embriofetale, malformațiile legate de absența vezicii urinare, absența glandei tiroide și fuziunea sau deviațiile

elementelor vertebrale lombare și toracice (arcuri centrale și/sau neurale) au fost observate la toate nivelurile de doză (25 mg/kg și zi, 250 mg/kg și zi și 1000 mg/kg și zi).

În acest studiu nu s-a observat toxicitate maternă. Prin urmare NOAEL matern a fost de 1000 mg/kg și zi, iar NOAEL în ceea ce privește toxicitatea asupra dezvoltării a fost <25 mg/kg și zi (ASC_{24h} a fost de 34340 ng•oră/ml în ziua 17 de gestație la doza minimă testată, iar raportul de expunere a fost de 85 de ori mai mare față de doza clinică de 4 mg). La șobolani, pomalidomida în doze cuprinse între 10 mg/kg și 250 mg/kg a determinat malformații ale dezvoltării embrionofetale. Creșterea anomaliilor cardiace a fost observată la toate dozele, cu creșteri semnificative la 250 mg/kg și zi. La 100 mg/kg și zi și 250 mg/kg și zi au existat creșteri ușoare ale numărului avorturilor post-implantare și scăderi ușoare ale greutateii corporale fetale. La 250 mg/kg și zi, malformațiile fetale au inclus anomalii ale membrelor (labe anterioare și/sau posterioare flectate și/sau rotate, deget detașat sau absent) și malformații scheletice asociate (metacarp neosificat, falange și metacarp nealiniat, deget absent, falange neosificate și tibie neosificată sau încurbată); dilatarea moderată a ventriculului lateral cerebral; poziționarea anormală a arterei subclaviculare drepte; lob pulmonar intermediar absent; rinichi în poziție joasă, morfologie hepatică modificată; pelvis incomplet osificat sau neosificat; o medie crescută a coastelor toracice supranumerare și o medie redusă a oaselor tarsiene osificate. La doze de 100 mg/kg și zi și 250 mg/kg și zi s-au observat o scădere ușoară a creșterii ponderale materne, o scădere semnificativă a valorilor trigliceridelor și o scădere semnificativă a greutateii absolute și relative a splinei. NOAEL matern a fost de 10 mg/kg și zi, iar NOAEL privind dezvoltarea a fost de <10 mg/kg și zi (ASC_{24ore} a fost de 418 ng•oră/ml în ziua 19 de gestație la doza minimă testată, similară cu cea obținută la doza clinică de 4 mg).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Manitol (E421)
Amidon, pregelatinizat
Stearil fumarat de sodiu

Învelișul capsulei

Imnovid 1 mg capsule

Gelatină
Dioxid de titan (E 171)
Indigotină (E 132)
Oxid galben de fer (E 172)
Cerneală de culoare albă și neagră

Imnovid 2 mg capsule

Gelatină
Dioxid de titan (E 171)
Indigotină (E 132)
Oxid galben de fer (E 172)
Eritrozină (E 127)
Cerneală de culoare albă

Imnovid 3 mg capsule

Gelatină
Dioxid de titan (E 171)
Indigotină (E 132)
Oxid galben de fer (E 172)

Cerneală de culoare albă

Imnovid 4 mg capsule

Gelatină

Dioxid de titan (E 171)

Indigotină (E 132)

Albastru briliant FCF (E 133)

Cerneală de culoare albă

Cerneală pentru inscripționare

Imnovid 1 mg capsule

Cerneală de culoare albă

Shellac

Dioxid de titan (E 171)

Simeticonă

Propilenglicol (E 1520)

Hidroxid de amoniu (E 527);

Cerneală de culoare neagră

Shellac

Oxid negru de fer (E 172)

Propilenglicol (E 1520)

Hidroxid de amoniu (E 527)

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

Cerneală de culoare albă

Shellac

Dioxid de titan (E 171)

Simeticonă

Propilenglicol (E 1520)

Hidroxid de amoniu (E 527)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Capsulele sunt ambalate în blistere din clorură de polivinil (PVC) / policlorotrifluoretilenă (PCTFE) cu folie perforată din aluminiu.

Mărimea ambalajului este de 21 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Capsulele nu trebuie deschise sau zdrobite. Dacă pulberea de pomalidomidă vine în contact cu pielea, aceasta trebuie spălată imediat și complet cu apă și săpun. Dacă pomalidomida vine în contact cu membranele mucoase, acestea trebuie spălate bine cu apă.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Medicamentele neutilizate trebuie restituite farmacistului la sfârșitul tratamentului.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Imnovid 1 mg capsule

EU/1/13/850/001

Imnovid 2 mg capsule

EU/1/13/850/002

Imnovid 3 mg capsule

EU/1/13/850/003

Imnovid 4 mg capsule

EU/1/13/850/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 05 august 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 11/07/2018

10. DATA REVIZURII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Marea Britanie

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**
1. Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să adopte, de comun acord cu Autoritățile Competente Naționale, detaliile unui sistem de distribuție controlat și trebuie să implementeze acest program la nivel național, pentru a se asigura că:
 - înainte de lansarea pe piață a medicamentului, toți medicii care intenționează să prescrie pomalidomidă, precum și toți farmaciștii care pot elibera pomalidomidă vor primi un comunicat direct, adresat personalului medical, descris în continuare.
 - înainte de a prescrie pomalidomidă (dacă acest lucru este posibil, în funcție de decizia Autorității Competente Naționale), personalul medical care intenționează să prescrie (și să elibereze) acest medicament va primi documentația medicală, incluzând următoarele elemente:
 - materialul educativ pentru personalul medical
 - broșuri educative pentru pacienți
 - carnetul pacientului
 - Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), prospectul și etichetarea.
 2. DAPP trebuie să implementeze în fiecare Stat Membru un Program de prevenire a sarcinii (PPS). Detaliile PPS trebuie adoptate de comun acord cu Autoritățile Competente Naționale ale fiecărui Stat Membru; programul trebuie pus în aplicare în fiecare Stat Membru înainte de comercializarea medicamentului.
 3. DAPP trebuie să stabilească, de comun acord cu Autoritatea Competentă Națională a fiecărui Stat Membru, textul final al comunicatului direct adresat personalului medical, precum și conținutul documentației medicale și trebuie să se asigure că aceste documente conțin elementele cheie descrise în continuare.
 4. DAPP se angajează să implementeze, în fiecare Stat Membru, un sistem de carnete pentru pacienți.

Elementele cheie care trebuie incluse

Comunicatele directe adresate personalului medical de specialitate (înaintea lansării)

Comunicatul direct adresat personalului medical de specialitate trebuie să includă două componente:

- un text aprobat de către Comitetul pentru medicamentele de uz uman (CHMP)
- cerințele naționale specifice, stabilite de comun acord cu Autoritatea Competentă Națională, cu privire la:
 - distribuția medicamentului
 - asigurarea luării tuturor măsurilor necesare înainte de eliberarea pomalidomidei

Materialul educativ pentru personalul medical de specialitate

Materialul educativ pentru personalul medical de specialitate trebuie să includă următoarele informații:

- o scurtă introducere despre pomalidomidă și indicația sa terapeutică aprobată
- durata maximă a prescrierii
 - 4 săptămâni pentru femei cu potențial reproductiv
 - 12 săptămâni pentru bărbați și femei fără potențial reproductiv
- necesitatea de a evita expunerea fetală datorită teratogenității pomalidomidei la animale și efectului teratogen prevăzut al pomalidomidei la om
- obligațiile personalului medical de specialitate în cazul prescrierii de pomalidomidă
 - necesitatea de a furniza pacienților explicații și recomandări detaliate
 - trebuie să se asigure că pacienții sunt în măsură să respecte condițiile necesare pentru utilizarea în siguranță a pomalidomidei
 - necesitatea de a furniza pacienților broșurile educative corespunzătoare și carnetele pentru pacienți
- recomandări privind siguranța, aplicabile în cazul tuturor pacienților

- descrierea și conduita terapeutică în caz de trombocitopenie, inclusiv ratele de incidență din studiile clinice
- descrierea și conduita terapeutică în cazul insuficienței cardiace
- eliminarea medicamentelor neutilizate
- cerințele naționale specifice privind eliberarea pomalidomidei pe baza prescripției medicale
- descrierea PPS și clasificarea pacienților în funcție de sex și de potențialul reproductiv
 - algoritmul de aplicare a PPS
 - criteriile de definire a femeilor aflate în perioada fertilă și măsurile care trebuie luate de către medic în caz de incertitudine
- recomandări privind siguranța, aplicabile în cazul femeilor aflate în perioada fertilă
 - necesitatea de a evita expunerea fetală
 - descrierea PPS
 - necesitatea de a utiliza metode contraceptive eficiente (inclusiv în cazul femeilor cu amenoree) și definirea acestor metode eficiente
 - informații referitoare la testele de sarcină
 - recomandări privind testele de sarcină adecvate
 - înainte de inițierea tratamentului
 - în cursul tratamentului, în funcție de metoda contraceptivă
 - după încheierea tratamentului
 - necesitatea de a întrerupe imediat tratamentul cu pomalidomidă în cazul în care se suspicionează o sarcină
 - necesitatea de a informa imediat medicul curant în cazul în care se suspicionează o sarcină
- recomandări privind siguranța, aplicabile în cazul pacienților de sex masculin
 - necesitatea de a evita expunerea fetală
 - necesitatea de a utiliza prezervative, dacă partenera lor este gravidă sau se află în perioada fertilă și nu folosește metode contraceptive (chiar dacă pacientul este vasectomizat)
 - în cursul tratamentului cu pomalidomidă
 - timp de o săptămână după administrarea ultimei doze
 - interdicția de a dona spermă în cursul tratamentului (inclusiv pe durata întreruperii dozelor) și timp de 7 zile după încheierea tratamentului cu pomalidomidă
 - dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce pacientul urmează tratamentul cu pomalidomidă sau la scurt timp după încheierea acestuia, pacientul trebuie să-și informeze imediat medicul curant
- cerințe în cazul în care survine o sarcină
 - instrucțiuni de a întrerupe imediat tratamentul cu pomalidomidă în cazul în care se suspicionează o sarcină la pacienți de sex feminin
 - necesitatea de consulta un medic specialist sau având experiență în teratologie și în diagnosticarea acesteia, pentru evaluare și recomandări
 - detalii privind persoanele de contact la nivel local în vederea raportării oricărei sarcini suspecionate
 - formulare pentru raportarea cazurilor de sarcină
- formularul de confirmare de către pacient pentru a se asigura că pacienților li s-au făcut recomandările necesare cu privire la tratament, la metodele contraceptive și la prevenirea sarcinii, adaptate în funcție de sex și de potențialul reproductiv
- formulare pentru raportarea evenimentelor adverse

Broșurile educative pentru pacienți

Broșurile educative pentru pacienți sunt de trei tipuri:

- broșuri pentru pacientele aflate în perioada fertilă și pentru partenerii lor
- broșuri pentru pacientele care nu se mai află în perioada fertilă
- broșuri pentru pacienții de sex masculin

Toate broșurile pentru pacienți trebuie să conțină următoarele informații:

- pomalidomida are efect teratogen la animale și se prevede un efect teratogen la om
- pomalidomida poate determina trombocitopenie și, de aceea, este necesară efectuarea unor analize de sânge la intervale regulate
- descrierea carnetului pentru pacient și a necesității sale
- eliminarea medicamentelor neutilizate
- instrucțiuni privind manipularea pomalidomidei pentru pacienți, persoanele care îi îngrijesc și membrii familiei
- cerințele naționale specifice sau alte cerințe privind eliberarea pomalidomidei pe baza prescripției medicale
- pacienții nu trebuie să dea pomalidomidă altor persoane
- pacienții nu trebuie să doneze sânge în cursul tratamentului (inclusiv pe durata întreruperii dozelor) și timp de 7 zile după încheierea tratamentului cu pomalidomidă
- pacienții trebuie să-și informeze medicul despre apariția oricărui eveniment advers

Următoarele informații trebuie, de asemenea, să figureze în broșurile corespunzătoare:

Broșura pentru pacientele aflate în perioada fertilă

- necesitatea de a evita expunerea fetală
- descrierea PPS
- necesitatea de a utiliza metode contraceptive eficace și definirea acestor metode eficace
- informații referitoare la testele de sarcină
 - înainte de inițierea tratamentului
 - în cursul tratamentului (inclusiv pe durata întreruperii dozelor), din 4 în 4 săptămâni, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată
 - după încheierea tratamentului
- necesitatea de a întrerupe imediat tratamentul cu pomalidomidă în cazul în care se suspicionează o sarcină
- necesitatea de a contacta imediat medicul curant în cazul în care se suspicionează o sarcină

Broșura pentru pacienții de sex masculin

- necesitatea de a evita expunerea fetală
- necesitatea de a utiliza prezervative, dacă partenera lor este gravidă sau se află în perioada fertilă și nu folosește metode contraceptive (chiar dacă pacientul este vasectomizat)
 - în cursul tratamentului cu pomalidomidă (inclusiv pe durata întreruperilor dozelor)
 - timp de 7 zile după administrarea ultimei doze
- dacă partenera sa rămâne gravidă, pacientul trebuie să-și informeze imediat medicul curant
- interdicția de a dona spermă în cursul tratamentului (inclusiv pe durata întreruperii dozelor) și timp de 7 zile după încheierea tratamentului cu pomalidomidă

Carnetul pacientului

Carnetul pacientului trebuie să conțină următoarele informații:

- confirmare privind efectuarea recomandărilor necesare
- informații referitoare la potențialul reproductiv
- datele la care au fost efectuate testele de sarcină și rezultatele acestora
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Menținerea unui registru non-intervențional post-autorizare al pacienților tratați cu pomalidomidă pentru mielom multiplu refractar și recidivat, cu scopul monitorizării incidenței reacțiilor adverse la medicament în „situația reală”, și monitorizarea implementării programului Celgene PPS și complianței pacienților cu acest program și a sistemului de distribuție controlată la nivelul fiecărei țări, cu acordul respectivei autorități naționale competente (adică, monitorizarea completării cardului pacientului).	Data raportului final de studiu clinic: 31 august 2023

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imnovid 1 mg capsule

pomalidomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 1 mg de pomalidomidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

21 capsule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

ATENȚIONARE: Risc de malformații congenitale severe. Nu se utilizează în timpul sarcinii sau alăptării.

Trebuie să urmați Programul de prevenire a sarcinii pentru Innovid.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Medicamentele neutilizate trebuie înapoiate farmacistului.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/850/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Imnovid 1 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imnovid 1 mg capsule

pomalidomidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Celgene Europe B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imnovid 2 mg capsule

pomalidomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 2 mg de pomalidomidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

21 capsule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

ATENȚIONARE: Risc de malformații congenitale severe. Nu se utilizează în timpul sarcinii sau alăptării.

Trebuie să urmați Programul de prevenire a sarcinii pentru Innovid.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Medicamentele neutilizate trebuie înapoiate farmacistului.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/850/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Imnovid 2 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imnovid 2 mg capsule

pomalidomidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Celgene Europe B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imnovid 3 mg capsule

pomalidomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 3 mg de pomalidomidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

21 capsule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

ATENȚIONARE: Risc de malformații congenitale severe. Nu se utilizează în timpul sarcinii sau alăptării.

Trebuie să urmați Programul de prevenire a sarcinii pentru Innovid.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Medicamentele neutilizate trebuie înapoiate farmacistului.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/850/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Imnovid 3 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imnovid 3 mg capsule

pomalidomidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Celgene Europe B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imnovid 4 mg capsule

pomalidomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 4 mg de pomalidomidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

21 capsule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

ATENȚIONARE: Risc de malformații congenitale severe. Nu se utilizează în timpul sarcinii sau alăptării.

Trebuie să urmați Programul de prevenire a sarcinii pentru Innovid.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Medicamentele neutilizate trebuie înapoiate farmacistului.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/850/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Imnovid 4 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imnovid 4 mg capsule

pomalidomidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Celgene Europe B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Imnovid 1 mg capsule
Imnovid 2 mg capsule
Imnovid 3 mg capsule
Imnovid 4 mg capsule
pomalidomidă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Se anticipează că Imnovid provoacă malformații congenitale severe care pot duce la decesul fătului. Nu luați acest medicament dacă sunteți gravidă sau ați putea rămâne gravidă. Trebuie să urmați sfaturile privind contracepția descrise în acest prospect.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Imnovid și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Imnovid
3. Cum să luați Imnovid
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Imnovid
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Imnovid și pentru ce se utilizează

Ce este Imnovid

Imnovid conține substanța activă „pomalidomidă”. Acest medicament este înrudit cu talidomida și aparține unei clase de medicamente care influențează sistemul imunitar (sistemele naturale de apărare ale organismului).

Pentru ce se utilizează Imnovid

Imnovid este utilizat în asociere cu un alt medicament numit „dexametazonă” (un medicament antiinflamator) pentru tratamentul pacienților adulți cu un tip de cancer numit „mielom multiplu”. Acesta se utilizează la persoanele la care mielomul s-a agravat, în pofida faptului că au primit deja cel puțin două alte tipuri de tratamente, inclusiv medicamentele lenalidomidă și bortezomib.

Ce este mielomul multiplu

Mielomul multiplu este un tip de cancer care afectează un anumit tip de globule albe sanguine (numite „plasmocite”). Aceste celule se dezvoltă fără control și se acumulează în măduva osoasă. Acest lucru duce la afectarea oaselor și rinichilor.

În general, nu există vindecare pentru mielomul multiplu. Cu toate acestea, tratamentul poate reduce semnele și simptomele de boală sau le poate face să dispară pentru o perioadă de timp. Când se produce, aceasta se numește „răspuns”.

Cum acționează Imnovid

Când se utilizează în asociere cu dexametazonă, Imnovid acționează în câteva moduri diferite:

- oprește dezvoltarea celulelor mielomului
- stimulează sistemul imunitar pentru a ataca celulele canceroase
- oprește formarea vaselor de sânge care alimentează celulele canceroase.

Când se utilizează în asociere cu dexametazonă, Imnovid poate opri agravarea mielomului multiplu:

- În medie, Imnovid utilizat în asociere cu dexametazonă împiedică revenirea mielomului multiplu timp de până la 16 săptămâni, comparativ cu 8 săptămâni la pacienții cărora li se administrează numai dexametazonă.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Imnovid

Nu luați Imnovid

- dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă, deoarece **se anticipează că Imnovid are efecte dăunătoare asupra fătului**. (Bărbații și femeile care iau acest medicament trebuie să citească punctul „Sarcina, contracepția și alăptarea – informații pentru femei și bărbați” de mai jos).
- dacă este posibil să rămâneți gravidă, cu excepția cazului în care respectați toate măsurile necesare pentru a nu rămâne gravidă (vezi „Sarcina, contracepția și alăptarea – informații pentru femei și bărbați”). Dacă este posibil să rămâneți gravidă, cu ocazia fiecărei prescrieri a medicamentului, medicul dumneavoastră va consemna faptul că au fost luate măsurile necesare și va vă înmâna această confirmare.
- dacă sunteți alergic la pomalidomidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6). Dacă credeți că ați putea fi alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

În cazul în care nu știți sigur dacă vreuna dintre aceste situații se aplică în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua Imnovid.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Imnovid, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- ați avut vreodată în trecut cheaguri de sânge. Pe durata tratamentului cu Imnovid prezentați un risc crescut de a dezvolta cheaguri de sânge în vene și artere. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați tratamente suplimentare (de exemplu warfarină) sau să scădeți doza de Imnovid, pentru a scădea riscul de a dezvolta cheaguri de sânge.
- ați avut vreodată vreo reacție alergică, cum sunt erupții cutanate, mâncărime, inflamație, amețeli sau dificultăți de respirație, în timp ce luați medicamente înrudite, numite fie „talidomidă”, fie „lenalidomidă”.
- ați avut un infarct miocardic, aveți insuficiență cardiacă, aveți dificultăți de respirație sau fumați, aveți tensiune arterială mare sau concentrații mari ale colesterolului în sânge.
- aveți o masă tumorală mare în organism, incluzând măduva osoasă. Aceasta ar putea duce la o afecțiune în care tumorile se descompun și determină concentrații neobișnuite de substanțe chimice în sânge, care pot duce la insuficiență renală. Puteți de asemenea să prezentați bătăi neregulate ale inimii. Această afecțiune este numită sindrom de liză tumorală.
- ați avut sau aveți neuropatie (leziuni ale nervilor care provoacă furnicături sau durere la nivelul mâinilor și picioarelor).
- aveți sau ați avut vreodată în trecut infecție cu hepatită B. Tratamentul cu Imnovid poate să provoace virusul hepatitei B să devină din nou activ la pacienții care sunt purtători ai virusului,

determinând o reparație a infecției. Medicul dumneavoastră trebuie să verifice dacă ați avut vreodată o infecție cu virusul hepatitei B.

- aveți sau ați avut în trecut o asociere dintre următoarele simptome: erupție trecătoare pe față sau erupție pe piele extinsă, piele înroșită, febră mare, simptome asemănătoare gripei, ganglioni limfatici măriți (semne de reacție pe piele severă denumită reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS), sau sindrom de hipersensibilitate la medicament, necroliza epidermică toxică (TEN) sau sindromul Stevens-Johnson (SSJ), vezi și pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Este important de notat că pacienții cu mielom multiplu tratați cu pomalidomidă pot prezenta alte tipuri de cancer, prin urmare medicul dumneavoastră trebuie să evalueze cu atenție beneficiul și riscul când vă prescrie acest medicament.

La sfârșitul tratamentului, trebuie să înapoiți farmacistului toate capsulele neutilizate.

Sarcina, contracepția și alăptarea – informații pentru femei și bărbați

Următoarele trebuie respectate așa cum se specifică în Programul de prevenire a sarcinii pentru Imnovid.

Femeile și bărbații care iau Imnovid nu trebuie să procreeze. Acest lucru din cauza faptului că se anticipează că pomalidomida poate avea efecte dăunătoare asupra fătului. Dumneavoastră și partenerul (partenera) dumneavoastră trebuie să folosiți metode contraceptive eficiente pe durata utilizării acestui medicament.

Femei

Nu luați Imnovid dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Acest lucru din cauza faptului că se anticipează că acest medicament poate avea efecte dăunătoare asupra fătului. Înainte de a începe tratamentul, trebuie să discutați cu medicul dacă este posibil să rămâneți gravidă, chiar dacă dumneavoastră credeți că acest lucru este improbabil.

Dacă este posibil să rămâneți gravidă:

- trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente timp de 4 săptămâni înainte de începerea tratamentului, pe toată durata perioadei de tratament și timp de până la 4 săptămâni după încheierea tratamentului. Discutați cu medicul despre cea mai potrivită metodă contraceptivă pentru dumneavoastră.
- cu ocazia fiecărei prescrieri a medicamentului, medicul dumneavoastră se va asigura că înțelegeți măsurile necesare pe care trebuie să le luați pentru a preveni sarcina.
- medicul dumneavoastră va programa teste de sarcină înainte de tratament, la intervale de 4 săptămâni pe durata tratamentului și la 4 săptămâni după încheierea tratamentului.

Dacă rămâneți gravidă în pofida măsurilor preventive:

- trebuie să întrerupeți imediat tratamentul și să vă adresați imediat medicului dumneavoastră

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Imnovid se excretă în laptele uman. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă trebuie să opriți sau să continuați alăptarea.

Bărbați

Imnovid trece în spermă.

- Dacă partenera dumneavoastră este gravidă sau este posibil să rămână gravidă, trebuie să utilizați prezervative pe toată durata perioadei de tratament și timp de 7 zile după încheierea acestuia.
- Dacă partenera dumneavoastră rămâne gravidă în timp ce luați Imnovid, informați imediat medicul. Partenera dumneavoastră trebuie, de asemenea, să își informeze imediat medicul.

Pe durata tratamentului și timp de 7 zile după încheierea acestuia, nu trebuie să donați spermă.

Donarea de sânge și analizele de sânge

Pe durata tratamentului și timp de 7 zile după încheierea acestuia, nu trebuie să donați sânge. Înaintea și în timpul tratamentului cu Imnovid vi se vor face, în mod periodic, analize de sânge. Acest lucru din cauza faptului că medicamentul poate determina scăderea numărului de celule sanguine care luptă împotriva infecțiilor (globule albe) și numărul de celule care ajută la oprirea sângerării (plachete).

Medicul trebuie să vă solicite să faceți analize de sânge:

- înaintea tratamentului
- în fiecare săptămână, în decursul primelor 8 săptămâni de tratament
- cel puțin o dată pe lună, după aceea, cât timp luați Imnovid.

Ca urmare a acestor teste, medicul vă poate modifica doza de Imnovid sau vă poate întrerupe tratamentul. De asemenea, medicul poate modifica doza sau întrerupe administrarea medicamentului și în funcție de starea dumneavoastră generală.

Copii și adolescenți

Innovid nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Innovid împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru se datorează faptului că Imnovid poate afecta modul în care acționează alte medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care acționează Imnovid.

Înainte să luați Imnovid, spuneți, în mod special, medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- unele medicamente antifungice, cum este ketoconazol
- unele medicamente antibiotice (de exemplu ciprofloxacina, enoxacina)
- anumite medicamente antidepresive, cum este fluvoxamina.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane prezintă oboseală, amețeli, senzație de leșin, stare de confuzie sau scăderea senzației de vigilență atunci când iau Imnovid. Dacă acest lucru vi se întâmplă și dumneavoastră, nu conduceți vehicule și nu operați unelte sau utilaje.

Innovid conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Imnovid

Innovid trebuie să vă fie administrat de către un medic cu experiență în tratamentul mielomului multiplu.

Innovid se administrează în asocieră cu un alt medicament, numit dexametazonă. Citiți prospectul furnizat împreună cu dexametazona pentru informații suplimentare privind utilizarea și efectele acestuia.

Luați întotdeauna medicamentele exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Innovid și dexametazona se administrează în cicluri de tratament.

- Fiecare ciclu durează 28 de zile (4 săptămâni).

Cât de mult să luați

Imnovid

Doza recomandată de Innovid este de 4 mg pe zi. În cadrul fiecărui ciclu de 4 săptămâni, Innovid trebuie să se administreze o dată pe zi timp de 3 săptămâni, urmate de o pauză de o săptămână.

Aceasta înseamnă:

- Zilele 1 până la 21: luați Innovid o dată pe zi.
- Zilele 22 până la 28: nu luați Innovid.

Dexametazonă

Doza inițială obișnuită de dexametazonă este de 40 mg pe zi. În cadrul fiecărui ciclu de 4 săptămâni, trebuie să se administreze o doză de dexametazonă numai în prima zi a fiecărei săptămâni. Aceasta înseamnă:

- Zilele 1, 8, 15 și 22 din fiecare ciclu: luați o doză de dexametazonă.
- Zilele 2 - 7, 9 - 14, 16 - 21 și 23 - 28: nu luați dexametazonă.

Pacienți vârstnici

Pentru pacienții cu vârsta mai mare de 75 de ani, doza inițială uzuală de dexametazonă este scăzută la 20 mg pe zi.

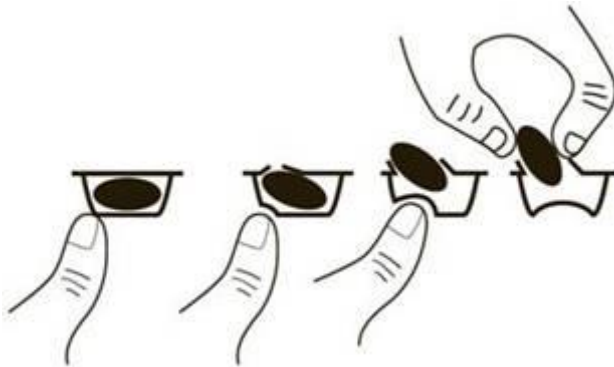
După terminarea fiecărui ciclu, începeți unul nou.

Este posibil să fie necesar ca medicul să vă scadă doza de Innovid sau de dexametazonă sau să oprească tratamentul pe baza rezultatelor analizelor dumneavoastră de sânge, stării dumneavoastră generale, altor medicamente pe care este posibil să le luați la momentul respectiv (de exemplu ciprofloxacina, enoxacina și fluvoxamină) și în cazul în care prezentați reacții adverse (în special erupție trecătoare pe piele sau umflare) în timpul tratamentului. Dacă aveți probleme de ficat sau rinichi, medicul dumneavoastră va verifica foarte atent starea dumneavoastră în timp ce vi se administrează acest medicament.

Cum și când să luați Innovid

- Nu sfărâmați, nu deschideți și nu mestecați capsulele. În cazul în care pulberea de la o capsulă de Innovid spartă intră în contact cu pielea, spălați imediat pielea cu săpun și apă din abundență.
- Înghițiți capsulele întregi, preferabil cu apă.
- Puteți lua capsulele cu sau fără alimente.
- Luați Innovid în fiecare zi la aproximativ aceeași oră.

Pentru a scoate capsula din blister, apăsați un singur capăt al capsulei în afară, pentru a-l împinge prin folie. Nu apăsați pe centrul capsulei, întrucât aceasta se poate rupe.



Medicul dumneavoastră vă va sfătui cum și când să luați Imnovid dacă aveți probleme ale rinichilor și dacă efectuați ședințe de dializă.

Durata tratamentului cu Imnovid

Trebuie să continuați ciclurile de tratament până când medicul dumneavoastră vă spune să vă opriți.

Dacă luați mai mult Imnovid decât trebuie

Dacă luați mai mult Imnovid decât trebuie, adresați-vă medicului sau mergeți imediat la spital. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Imnovid

Dacă uitați să luați Imnovid în ziua în care ar trebui să luați medicamentul, luați următoarea capsulă în ziua următoare, la ora obișnuită. Nu creșteți numărul de capsule administrate pentru a compensa faptul că nu ați luat Imnovid în ziua anterioară.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave care pot afecta mai mult de 1 persoană din 10

Nu mai luați Imnovid și adresați-vă imediat medicului dacă observați vreuna dintre următoarele reacții adverse grave – este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență

- Febră, durere de gât, tuse sau orice alte semne de infecție (cauzate de scăderea numărului de globule albe sanguine, care luptă împotriva infecțiilor).
- Sângerare sau vânătăie, apărute fără motiv, inclusiv sângerări din nas și sângerări la nivelul intestinelor sau stomacului (cauzate de efectele asupra celulelor sanguine numite plachete).
- Durere în piept sau la nivelul piciorului și inflamație, în special la nivelul părții inferioare a piciorului sau gambelor (cauzate de cheaguri de sânge).
- Dificultăți de respirație (provocate de o infecție toracică severă, inflamația plămânilor, insuficiență cardiacă sau de cheaguri de sânge).
- Umflarea feței, buzelor, limbii și gâtului, care poate provoca dificultăți de respirație (din cauza unui tip grav de reacție alergică, numit angioedem).

Alte reacții adverse grave mai puțin frecvente

- Reapariția infecției cu hepatită B, care poate cauza îngălbenirea pielii și ochilor, colorație maro-închis a urinei, durere abdominală pe partea dreaptă, febră și senzație de greață sau stare de rău. Spuneți-i imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre aceste simptome.
- Anumite tipuri de cancer de piele (carcinom cu celule scuamoase și carcinom bazocelular), care pot cauza modificări ale aspectului pielii sau excrescențe pe piele. Dacă observați orice modificări ale pielii dumneavoastră în timp ce luați Imnovid, spuneți-i în cel mai scurt timp posibil medicului dumneavoastră.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- Infecții pulmonare.
- Scăderea numărului de globule roșii sanguine, ceea ce poate cauza anemie care duce la oboseală și slăbiciune.
- Pierderea poftei de mâncare.
- Dificultăți de respirație (dispnee).
- Constipație, diaree sau greață.

- Spasme musculare, dureri osoase.
- Umflarea corpului, inclusiv umflarea brațelor sau picioarelor.

Frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 10):

- Sângerări în interiorul craniului.
- Infecții ale nasului, sinusurilor și gâtului.
- Bătăi ale inimii rapide și neregulate (fibrilație atrială).
- Infarct miocardic (durere în piept care se răspândește în brațe, gât, maxilar, senzație de transpirație și tăierea respirației, senzație de greață sau vărsături).
- Urticarie.
- O scădere în același timp a numărului de celule roșii și albe, precum și a trombocitelor din sânge (pancitopenie). Veți fi mai predispus la sângerări și învinețiri. Este posibil să simțiți oboseală și slăbiciune și să aveți dificultăți de respirație. De asemenea, sunteți mai predispus la infecții.
- O infecție a sângelui cauzată de bacterii.
- Concentrații crescute ale potasiului în sânge, care pot cauza ritm cardiac anormal.
- Concentrații scăzute ale sodiului în sânge, care pot cauza oboseală și confuzie, spasme musculare, crize (convulsii epileptice) sau comă.
- Concentrații crescute ale acidului uric în sânge, care pot provoca o formă de artrită numită gută
- Stare de confuzie.
- Pierderea cunoștinței.
- Amorteală, furnicături sau senzație de arsură la nivelul pielii, dureri la nivelul mâinilor sau picioarelor, amețelă, tremurături.
- Senzație de vertij, care îngreunează statul în picioare și mișcarea normală.
- Vărsături.
- Erupții trecătoare pe piele.
- Mâncărimi ale pielii.
- Insuficiență renală.
- Incapacitatea de a elimina urina.
- Durere pelvină.
- Rezultate anormale ale analizelor de ficat.
- Zona zoster.

Mai puțin frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 100):

- Accident vascular cerebral.
- Inflamație a ficatului (hepatită), care poate provoca mâncărime la nivelul pielii, îngălbenirea pielii și a albului ochilor (icter), scaune de culoare deschisă, urină de culoare închisă și durere abdominală.
- Descompunerea celulelor canceroase care duce la eliberarea de compuși toxici în fluxul de sânge (sindrom de liză tumorală). Aceasta poate duce la probleme renale.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Erupție pe piele întinsă, temperatură crescută, ganglioni limfatici măriți și alte organe implicate (reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice, cunoscut și sub numele de RMESS sau sindrom de hipersensibilitate la medicament). Opriiți utilizarea de pomalidomidă dacă dezvoltăți aceste simptome și contactați imediat medicul dumneavoastră sau solicitați asistență medicală. Vezi și pct. 2.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Imnovid

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați Imnovid dacă observați că ambalajul medicamentului este deteriorat sau prezintă semne de desigilare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Medicamentele neutilizate trebuie înapoiate farmacistului, la încheierea tratamentului. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Imnovid

- Substanța activă este pomalidomida.
- Celelalte componente sunt manitol (E421), amidon, pregelatinizat și stearil fumarat de sodiu.

Innovid 1 mg capsulă:

- Fiecare capsulă conține 1 mg de pomalidomidă.
- Învelișul capsulei conține: gelatină, dioxid de titan (E 171), indigotină (E 132) și oxid galben de fer (E 172) și cerneală albă și neagră.
- Cerneala pentru inscripționare conține: shellac, dioxid de titan (E 171), simeticonă, propilenglicol (E 1520) și hidroxid de amoniu (E 527) (cerneala albă) și shellac, oxid negru de fer (E 172), propilenglicol (E 1520) și hidroxid de amoniu (E 527) (cerneala neagră).

Innovid 2 mg capsulă:

- Fiecare capsulă conține 2 mg de pomalidomidă.
- Învelișul capsulei conține: gelatină, dioxid de titan (E 171), indigotină (E 132), oxid galben de fer (E 172), eritrozină (E 127) și cerneală albă.
- Cerneala pentru inscripționare conține: cerneală de culoare albă - shellac, dioxid de titan (E 171), simeticonă, propilenglicol (E 1520) și hidroxid de amoniu (E 527).

Innovid 3 mg capsulă:

- Fiecare capsulă conține 3 mg de pomalidomidă.
- Învelișul capsulei conține: gelatină, dioxid de titan (E 171), indigotină (E 132), oxid galben de fer (E 172) și cerneală albă.
- Cerneala pentru inscripționare conține: cerneală de culoare albă - shellac, dioxid de titan (E171), simeticonă, propilenglicol (E 1520) și hidroxid de amoniu (E 527).

Innovid 4 mg capsulă:

- Fiecare capsulă conține 4 mg de pomalidomidă.
- Învelișul capsulei conține: gelatină, dioxid de titan (E 171), indigotină (E 132), albastru briliant FCF (E 133) și cerneală albă.
- Cerneala pentru inscripționare conține: cerneală de culoare albă - shellac, dioxid de titan (E 171), simeticonă, propilenglicol (E 1520) și hidroxid de amoniu (E 527).

Cum arată Imnovid și conținutul ambalajului

Innovid 1 mg capsule: Capac opac de culoare albastru-închis și corp opac de culoare galbenă, purtând inscripția „POML 1 mg”.

Innovid 2 mg capsule: Capac opac de culoare albastru-închis și corp opac de culoare portocalie, purtând inscripția „POML 2 mg”.

Innovid 3 mg capsule: Capac opac de culoare albastru-închis și corp opac de culoare verde, purtând inscripția „POML 3 mg”.

Innovid 4 mg capsule: Capac opac de culoare albastru-închis și corp opac de culoare albastră, purtând inscripția „POML 4 mg”.

Fiecare ambalaj conține 21 capsule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Marea Britanie

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.