

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Imnovid 1 mg trde kapsule
Imnovid 2 mg trde kapsule
Imnovid 3 mg trde kapsule
Imnovid 4 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Imnovid 1 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 1 mg pomalidomida.

Imnovid 2 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 2 mg pomalidomida.

Imnovid 3 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 3 mg pomalidomida.

Imnovid 4 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 4 mg pomalidomida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Imnovid 1 mg trde kapsule

Temno moder neprozoren pokrovček in rumeno neprozorno telo z belim natisom "POML" in črnim natisom "1 mg", velikost 4, želatinasta trda kapsula.

Imnovid 2 mg trde kapsule

Temno moder neprozoren pokrovček in oranžno neprozorno telo z belim natisom "POML 2 mg", velikost 2, želatinasta trda kapsula.

Imnovid 3 mg trde kapsule

Temno moder neprozoren pokrovček in zeleno neprozorno telo z belim natisom "POML 3 mg", velikost 2, želatinasta trda kapsula.

Imnovid 4 mg trde kapsule

Temno moder neprozoren pokrovček in modro neprozorno telo z belim natisom "POML 4 mg", velikost 2, želatinasta trda kapsula.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Imnovid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom je indicirano za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma pri odraslih bolnikih, ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje, vključno z lenalidomidom.

Zdravilo Imnovid v kombinaciji z deksametazonom je indicirano za zdravljenje ponovljenega in na zdravljenje odpornega diseminiranega plazmocitoma pri odraslih bolnikih, ki so predhodno prejeli vsaj dve zdravljenji, vključno z lenalidomidom in bortezomibom, in pri katerih je bilo po zadnjem zdravljenju dokazano napredovanje bolezni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo začeti in nadzorovati zdravniki, izkušeni pri zdravljenju diseminiranega plazmocitoma.

Odmerjanje se nadaljuje ali spreminja glede na klinične in laboratorijske izvide (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

- *Pomalidomid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom*

Priporočeni začetni odmerek zdravila Imnovid je 4 mg peroralno enkrat na dan na 1. do 14. dan v ponavljajočih se 21-dnevnih ciklih

Pomalidomid se uporablja v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom, kot je prikazano v preglednici 1. Priporočeni začetni odmerek bortezomiba je 1,3 mg/m² intravensko ali subkutano enkrat na dan, na dneve ki so prikazani v preglednici 1. Priporočeni odmerek deksametazona je 20 mg peroralno enkrat na dan, na dneve, ki so prikazani v preglednici 1.

Zdravljenje s pomalidomidom v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom naj se daje do napredovanja bolezni ali dokler ne pride do nesprejemljive toksičnosti.

Preglednica 1. Priporočena shema odmerjanja za zdravilo Imnovid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom

Cikel 1-8	Dan (21-dnevnega cikla)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
pomalidomid (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
bortezomib (1,3 mg/m ²)	•			•				•			•										
deksametazon (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									

Od 9. cikla naprej	Dan (21-dnevnega cikla)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
pomalidomid (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
bortezomib (1,3 mg/m ²)	•							•													
deksametazon (20 mg) *	•	•						•	•												

* Glede bolnikov, starih > 75 let, glejte Posebne skupine bolnikov.

Prilagajanje ali prekinitev odmerka pomalidomida

Nov cikel pomalidomida lahko uvedete, ko je število nevtrofilcev $\geq 1 \times 10^9/l$ in število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$.

Navodila za prekinitev ali zmanjšanje odmerka zaradi neželenih učinkov, povezanih s pomalidomidom, so opisana v preglednici 2, ravni odmerkov pa so opredeljene v preglednici 3 spodaj:

Preglednica 2: Navodila za prilagajanje odmerka pomalidomida^o

Toksičnost	Prilagajanje odmerka
<u>Nevtropenija*</u> <ul style="list-style-type: none"> ANC** < 0,5 x 10⁹/l ali febrilna nevtropenija (zvišana telesna temperatura $\geq 38,5$ °C in ANC < 1 x 10⁹/l) 	Prekinite zdravljenje s pomalidomidom za preostali del cikla. Tedensko spremljajte CKS***.
<ul style="list-style-type: none"> ANC se vrne na $\geq 1 \times 10^9/l$ 	Nadaljujte zdravljenje s pomalidomidom z odmerkom, za eno raven manjšim od predhodnega odmerka.
<ul style="list-style-type: none"> Pri vsakem nadaljnjem zmanjšanju < 0,5 x 10⁹/l 	Prekinite zdravljenje s pomalidomidom.
<ul style="list-style-type: none"> ANC se vrne na $\geq 1 \times 10^9/l$ 	Nadaljujte zdravljenje s pomalidomidom z odmerkom, za eno raven manjšim od predhodnega odmerka.
<u>Trombocitopenija</u> <ul style="list-style-type: none"> Število trombocitov < 25 x 10⁹/l 	Prekinite zdravljenje s pomalidomidom za preostali del cikla. Tedensko spremljajte CKS***.
<ul style="list-style-type: none"> Število trombocitov se vrne na $\geq 50 \times 10^9/l$ 	Nadaljujte zdravljenje s pomalidomidom z odmerkom, za eno raven manjšim od predhodnega odmerka .
<ul style="list-style-type: none"> Pri vsakem nadaljnjem zmanjšanju < 25 x 10⁹/l 	Prekinite zdravljenje s pomalidomidom.

<ul style="list-style-type: none"> Število trombocitov se vrne na $\geq 50 \times 10^9/l$ 	Nadaljujte zdravljenje s pomalidomidom z odmerkom, za eno raven manjšim od predhodnega odmerka.
Izpuščaj Izpuščaj = 2.-3. stopnje	V poštev pride prekinitvev odmerjanja ali prekinitvev zdravljenja s pomalidomidom.
Izpuščaj = 4. stopnja ali nastajanje mehurjev (vključno z angioedemom, eksfoliativnim ali buloznim izpuščajem ali če domnevamo, da bi lahko šlo za Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) ali reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).	Trajno prekinite zdravljenje (glejte poglavje 4.4).
Drugo Drugi neželeni učinki ≥ 3 . stopnje, povezani s pomalidomidom.	Prekinite zdravljenje s pomalidomidom za preostali del cikla. V naslednjem ciklu nadaljujte zdravljenje z odmerkom, za eno raven manjšim od predhodnega odmerka (pred ponovnim začetkom odmerjanja mora neželeni učinek izzveneti ali se ublažiti na ≤ 2 . stopnjo).

^o Navodila za prilagajanje odmerka v tej razpredelnici se lahko uporabljajo za pomalidomid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom in za pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom.

*V primeru nevtropenije naj zdravnik razmisli o uporabi rastnih faktorjev.

ANC – absolutno število nevtrofilcev (*Absolute Neutrophil Counts*); *CKS – celotna krvna slika.

Preglednica 3. Zmanjševanje odmerka pomalidomida^o

Raven odmerka	Peroralni odmerek pomalidomida
Začetni odmerek	4 mg
Raven odmerka -1	3 mg
Raven odmerka -2	2 mg
Raven odmerka -3	1 mg

^oZmanjšanje odmerka v tej preglednici se lahko uporablja za pomalidomid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom in za pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom.

Če se neželeni učinki pojavijo po znižanju odmerka na 1 mg, je treba zdravilo ukiniti.

Močni zaviralci CYP1A2

Pri sočasnem dajanju močnih zaviralcev encima CYP1A2 (npr. ciprofloksacina, enoksacina in fluvoksamina) s pomalidomidom zmanjšajte odmerek pomalidomida za 50 % (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Prilagajanje ali prekinitvev odmerjanja bortezomiba

Za navodila o prekinitvah ali zmanjšanjih odmerkov zaradi neželenih učinkov, povezanih z bortezomibom, naj se zdravniki obračajo na povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC - *Summary of Product Characteristics*) za bortezomib.

Prilagajanje ali prekinitvev odmerjanja deksametazona

Navodila o prekinitvah ali zmanjšanjih odmerkov zaradi neželenih učinkov, povezanih z majhnimi odmerki deksametazona, so opisana v preglednicah 4 in 5 v nadaljevanju. Vendar pa so odločitve o

prekinitvi ali ponovnem začetku odmerjanja prepuščene zdravnikovi presoji ob upoštevanju povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

Preglednica 4. Navodila za prilagajanje odmerka deksametazona

Toksičnost	Prilagajanje odmerka
Dispepsija = 1. - 2. stopnje	Ohranite odmerek in zdravite z antagonisti histaminskih receptorjev (H ₂) ali enakovrednim zdravilom. Če simptomi vztrajajo, zmanjšajte odmerek za eno raven.
Dispepsija= 3. stopnje	Prekinite odmerek, dokler simptomi niso pod nadzorom. Dodajte antagonist histaminskih receptorjev (H ₂) in nadaljujte zdravljenje z odmerkom, za eno raven manjšim od predhodnega odmerka.
Edem ≥ 3. stopnje	Uporabite diuretike, kot je potrebno, in odmerek zmanjšajte za eno raven.
Zmedenost ali spremenjeno razpoloženje ≥ 2. stopnje	Prekinite odmerek, dokler simptomi ne izzvenijo. Nadaljujte zdravljenje z odmerkom, za eno raven manjšim od predhodnega odmerka.
Mišična oslabeledost ≥ 2. stopnje	Prekinite odmerek, dokler ni oslabeledost mišic ≤ 1. stopnje. Nadaljujte zdravljenje z odmerkom, za eno raven manjšim od predhodnega odmerka.
Hiperglikemija ≥ 3. stopnje	Odmerek zmanjšajte za eno raven. Zdravite z insulinom ali peroralnimi hipoglikemičnimi zdravili po potrebi.
Akutni pankreatitis	Izpustite deksametazon iz režima zdravljenja.
Drugi neželeni učinki ≥ 3. stopnje, povezani z deksametazonom	Prenehajte dajati deksametazon, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na ≤ 2. stopnjo. Nadaljujte zdravljenje z odmerkom, za eno raven manjšim od predhodnega odmerka.

Če se okrevanje zaradi toksičnosti podaljša za več kot 14 dni, nadaljujte z odmerkom, za eno raven manjšim od predhodnega odmerka.

Preglednica 5. Zmanjševanje odmerka deksametazona

Raven odmerka	≤ 75 let stari Odmerek (cikel 1-8: 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. dan 21-dnevnega cikla Cikel ≥ 9: 1., 2., 8., 9. dan 21-dnevnega cikla)	> 75 let stari Odmerek (cikel 1-8: 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. dan 21-dnevnega cikla Cikel ≥ 9: 1., 2., 8., 9. dan 21-dnevnega cikla)
Začetni odmerek	20 mg	10 mg
Raven odmerka - 1	12 mg	6 mg
Raven odmerka - 2	8 mg	4 mg

Deksametazon je treba ukiniti, če bolnik ne more prenašati odmerka 8 mg pri starosti ≤ 75 let ali 4 mg pri starosti > 75 let.

V primeru trajne ukinitve katere koli sestavine režima zdravljenja je nadaljnje dajanje preostalih zdravil prepuščeno zdravnikovi presoji.

- *Pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom*

Priporočeni začetni odmerek zdravila Imnovid je 4 mg peroralno enkrat na dan na 1.-21. dan ponavljajočih se 28-dnevnih ciklov.

Priporočeni začetni odmerek deksametazona je 40 mg peroralno enkrat na dan na 1., 8., 15. in 22. dan vsakega 28-dnevnega cikla zdravljenja.

Zdravljanje s pomalidomidom v kombinaciji z deksametazonom naj se daje do napredovanja bolezni ali dokler ne pride do nesprejemljive toksičnosti.

Prilagajanje ali prekinitve odmerjanja pomalidomida

Navodila za prekinitve ali zmanjšanja pomalidomida povezanih z neželenimi učinki so opisana v preglednici 2 in 3.

Prilagajanje ali prekinitve odmerjanja deksametazona

Navodila za prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov, povezanih z deksametazonom, so opisana v preglednici 4. Navodila za zmanjševanje odmerka zaradi neželenih učinkov, povezanih z deksametazonom, so opisana v preglednici 6 v nadaljevanju. Vendar pa so odločitve o prekinitvi / ponovnem začetku odmerjanja prepuščene zdravnikovi presoji ob upoštevanju povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

Preglednica 6. Zmanjševanje odmerka deksametazona

Raven odmerka	≤ 75 let stari 1., 8., 15. in 22. dan vsakega 28-dnevnega cikla zdravljenja	> 75 let stari 1., 8., 15. in 22. dan vsakega 28-dnevnega cikla zdravljenja
Začetni odmerek	40 mg	20 mg
Raven odmerka -1	20 mg	12 mg
Raven odmerka -2	10 mg	8 mg

Deksametazon je treba ukiniti, če bolnik ne more prenašati odmerka 10 mg pri starosti ≤ 75 let ali 8 mg pri starosti > 75 let.

Posebne populacije

Starejši

- *Pomalidomid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom*

Za pomalidomid prilagajanje odmerka ni potrebno.

Za informacije o bortezomibu, ki ga dajete v kombinaciji z zdravilom Imnovid, glejte zadevni veljavni SmPC.

Za bolnike, stare > 75 let, je začetni odmerek deksametazona:

- za cikle 1 do 8: 10 mg enkrat na dan na 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. in 12. dan vsakega 21-dnevnega cikla,
- za cikel 9 in naprej: 10 mg enkrat na dan na 1., 2., 8. in 9. dan vsakega 21-dnevnega cikla.

- *Pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom*

Odmerka pomalidomida ni treba prilagajati.

Za bolnike, stare > 75 let, je začetni odmerek deksametazona:

- 20 mg enkrat na 1., 8., 15. in 22. dan vsakega 28-dnevnega cikla zdravljenja.

Okvara jeter

Bolniki s skupnim bilirubinom v serumu > 1.5 x zgornja meja normalnega območja (ULN - upper limit of normal range) so bili izključeni iz kliničnih študij. Okvara jeter zmerno vpliva na farmakokinetiko pomalidomida (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z okvaro jeter, opredeljeno po Child-Pughovih kriterijih, ni potrebna prilagoditev začetnega odmerka pomalidomida. Vendar je treba bolnike z okvaro jeter skrbno spremljati glede neželenih učinkov in po potrebi zmanjšati odmerek ali prekiniti uporabo pomalidomida.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno prilagajanje odmerka pomalidomida. Tiste dni, ko imajo bolniki hemodializo, naj svoj odmerek pomalidomida vzamejo po hemodializi.

Pediatrična populacija

Uporaba pomalidomida pri otrocih, starih 0 do 17 let, za indikacijo diseminiranega plazmocitoma ni primerna.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Imnovid trde kapsule je treba jemati peroralno vsak dan ob istem času. Kapsul ni dovoljeno odpirati, zdrobiti ali žvečiti (glejte poglavje 6.6). Kapsule je treba zaužiti cele, najbolje z vodo, s hrano ali brez nje. Če bolnik en dan pozabi vzeti odmerek pomalidomida, mora naslednji dan vzeti običajni predpisani odmerek. Bolnik ne sme prilagajati odmerka, da bi nadomestil odmerek, zamujen prejšnji dan.

Priporočljivo je pritisniti samo na en konec kapsule, da jo odstranite iz pretisnega omota, s čimer boste zmanjšali nevarnost, da bi se kapsula deformirala ali prelomila.

Za informacije o drugih zdravilih, ki jih dajete v kombinaciji z zdravilom Imnovid, glejte zadevni veljavni SmPC.

4.3 Kontraindikacije

- nosečnost,
- ženske v rodni dobi, če ne izpolnjujejo vseh pogojev programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- moški bolniki, ki niso sposobni slediti zahtevanim kontracepcijskim ukrepom ali ravnati v skladu z njimi (glejte poglavje 4.4),
- preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Za informacije o drugih zdravilih, ki jih dajete v kombinaciji z zdravilom Imnovid, glejte zadevni veljavni SmPC.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Teratogenost

Pomalidomida se ne sme jemati med nosečnostjo, ker se pričakuje teratogeni učinek. Pomalidomid je strukturno soroden talidomidu. Talidomid je za človeka znana teratogena učinkovina, ki povzroča hude, smrtno nevarne okvare ploda. Pomalidomid je teratogen pri podganah in kuncih, če se daje v obdobju glavne organogeneze (glejte poglavje 5.3).

Pogoji programa za preprečevanje nosečnosti morajo biti izpolnjeni za vse bolnice, razen če obstajajo zanesljivi dokazi, da bolnica ne more zanositi.

Merila za ženske, ki niso v rodni dobi

Za bolnico ali partnerico moškega bolnika velja, da ne more zanositi, če izpolnjuje vsaj eno od naslednjih meril:

- starost ≥ 50 let in naravna amenoreja ≥ 1 leto (amenoreja po zdravljenju raka ali med dojenjem ne izključuje zmožnosti zanositve),
- prezgodnja odpoved jajčnikov, ki jo potrdi specialist ginekolog,
- predhodna bilateralna salpingo-ooforektomija ali histerektomija,
- genotip XY, Turnerjev sindrom, agenezija maternice.

Svetovanje

Za ženske v rodni dobi je pomalidomid kontraindiciran, razen če so izpolnjeni vsi navedeni pogoji:

- razume pričakovano tveganje za teratogene učinke pri nerojenem otroku,
- razume potrebo po zanesljivi kontracepciji, brez prekinitve, vsaj 4 tedne pred začetkom zdravljenja, ves čas zdravljenja in vsaj 4 tedne po koncu zdravljenja,
- tudi če ima ženska v rodni dobi amenorejo, mora upoštevati vsa navodila za zanesljivo kontracepcijo,
- mora biti zmožna upoštevati zanesljive kontracepcijske ukrepe,
- mora biti obveščena ter razumeti možne posledice nosečnosti in potrebo po takojšnjem posvetu, če obstaja tveganje za zanositev,
- mora razumeti potrebo, da prične z zdravljenjem, brž ko je izdan pomalidomid po negativnem testu nosečnosti,
- mora razumeti potrebo in biti pripravljena opraviti teste nosečnosti vsaj vsake 4 tedne, razen v primeru potrjene sterilizacije jajcevodov,
- mora potrditi, da razume tveganja in nujne previdnostne ukrepe, povezane z uporabo pomalidomida.

Zdravnik, ki predpiše zdravilo, mora pri ženskah v rodni dobi zagotoviti, da:

- bolnica upošteva vse pogoje programa za preprečevanje nosečnosti, vključno s potrditvijo, da jih ustrezno razume,
- bolnica potrdi navedene pogoje.

Za moške bolnike, ki jemljejo pomalidomid, so farmakokinetični podatki pokazali, da je pomalidomid med zdravljenjem prisoten v človeški spermi. Kot varnostni ukrep in z upoštevanjem posebnih populacij s potencialno podaljšanim časom izločanja, kot je okvara jeter, morajo vsi moški bolniki, ki jemljejo pomalidomid, izpolnjevati naslednje pogoje:

- mora razumeti pričakovano tveganje za teratogene učinke, če spolno občuje z nosečnico ali žensko v rodni dobi;
- mora razumeti potrebo po uporabi kondoma, če spolno občuje z nosečnico ali žensko v rodni dobi, ki ne uporablja zanesljive metode kontracepcije, ves čas zdravljenja, ob prekinitvi odmerjanja in še 7 dni po prekinitvi odmerjanja in/ali prenehanju zdravljenja. To vključuje tudi moške, ki so imeli vazektomijo, ki morajo uporabljati kondom, če spolno občujejo z nosečnico ali žensko v rodni dobi, ker lahko semenska tekočina v odsotnosti semenčic še vedno vsebuje pomalidomid;
- mora razumeti, da mora takoj obvestiti lečečega zdravnika, če njegova partnerica zanosí v času, ko on jemlje pomalidomid ali 7 dni po prenehanju jemanja pomalidomida, in da je priporočljivo, da partnerico takoj napoti k zdravniku specialistu za teratologijo ali zdravniku z izkušnjami v teratologiji, da oceni stanje in bolnici ustrezno svetuje.

Kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo vsaj 4 tedne pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in vsaj 4 tedne po zdravljenju s pomalidomidom in celo med morebitnimi prekinitvami odmerjanja uporabljati vsaj eno zanesljivo kontracepcijsko metodo, razen če se zavežejo popolni in neprekinjeni abstinenci, ki se potrjuje vsak mesec. Če bolnica ne uporablja zanesljive kontracepcije, jo je treba napotiti k ustrezno usposobljenemu zdravniku, ki ji bo svetoval, za katero kontracepcijsko metodo naj se odloči, da jo lahko začne uporabljati.

Primeri ustreznih kontracepcijskih metod so:

- vsadek,
- intrauterini sistem, ki sprošča levonorgestrel,
- depo medroksiprogesteronacetat,
- sterilizacija jajcevodov,
- spolni odnosi samo z moškim partnerjem, ki so mu opravili vazektomijo; vazektomijo je treba potrditi z dvema negativnima preiskavama sperme,
- tablete za zaviranje ovulacije le s progesteronom (t. j. dezogestrel).

Zaradi povečanega tveganja za vensko tromboembolijo pri bolnicah z diseminiranim plazmocitomom, ki jemljejo pomalidomid in deksametazon, uporaba kombiniranih peroralnih kontracepcijskih tablet ni priporočena (glejte tudi poglavje 4.5). Če bolnica trenutno uporablja kombinirano peroralno kontracepcijo, mora preiti na eno od zgoraj navedenih zanesljivih metod. Tveganje za vensko tromboembolijo se nadaljuje 4–6 tednov po prekinitvi jemanja kombinirane peroralne kontracepcije. Pri sočasnem zdravljenju z deksametazonom se lahko zanesljivost kontracepcijskih steroidov zmanjša (glejte poglavje 4.5).

Vsadki in intrauterini sistemi, ki sproščajo levonorgestrel, so povezani s povečanim tveganjem za okužbe v času vstavitve in neredne vaginalne krvavitve. Pretehtati je treba možnost uporabe profilaktičnih antibiotikov, zlasti pri bolnicah z nevtropenijo.

Vstavljanje intrauterinih vložkov, ki sproščajo baker, ni priporočljivo zaradi možnega tveganja za nastanek okužb ob času vstavitve in med menstrualno krvavitvijo, kar lahko ogrozi bolnice z resno nevtropenijo ali resno trombocitopenijo.

Test nosečnosti

V skladu z lokalno prakso je treba pri ženskah v rodni dobi opraviti test nosečnosti pod zdravniškim nadzorom, z občutljivostjo vsaj 25 m i.e./ml, kot je opisano spodaj. Ta zahteva vključuje ženske v rodni dobi, ki upoštevajo popolno in neprekinjeno abstinenco. V idealnem primeru se test nosečnosti, izdaja recepta in izdaja zdravila opravijo na isti dan. Izdaja pomalidomida ženskam v rodni dobi naj bo v roku 7 dni od izdaje recepta.

Pred začetkom zdravljenja

Test nosečnosti pod zdravniškim nadzorom je treba opraviti med posvetom, ko se predpiše pomalidomid, ali v 3 dneh pred obiskom pri zdravniku, ki predpiše zdravilo, po tem ko je bolnica vsaj 4 tedne že uporabljala zanesljivo kontracepcijo. Test mora zagotavljati, da bolnica ob začetku zdravljenja s pomalidomidom ni noseča.

Sledenje in konec zdravljenja

Test nosečnosti pod zdravniškim nadzorom je treba ponoviti vsaj vsake 4 tedne, vključno z vsaj 4 tedne po koncu zdravljenja, razen v primeru potrjene sterilizacije jajcevodov. Te teste nosečnosti je treba opraviti na dan obiska pri zdravniku, ki predpiše zdravilo, ali v 3 dneh pred obiskom zdravnika.

Dodatni previdnostni ukrepi

Bolnikom je treba naročiti, da nikoli ne dajo svojega zdravila drugim in da po koncu zdravljenja vrnejo neporabljene kapsule farmacevtu.

Bolniki med zdravljenjem (vključno s prekinitvami odmerkov) s pomalidomidom ali 7 dni po prekinitvi zdravljenja ne smejo darovati krvi, semena ali sperme.

Izobraževalna gradiva, omejitve glede predpisovanja in izdajanja

Da bi bolnikom pomagali preprečiti izpostavitve ploda pomalidomidu, bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom priskrbel izobraževalno gradivo za zdravnike, v katerem bodo poudarjena opozorila o pričakovani teratogenosti pomalidomida. Zdravniki bodo dajali nasvete o kontracepciji pred začetkom zdravljenja in o potrebi testa nosečnosti. Zdravniki, ki zdravilo predpisujejo, morajo bolnikom dati vse informacije o pričakovanem teratogenem tveganju in strogih ukrepih za preprečevanje nosečnosti, ki so določeni v programu za preprečevanje nosečnosti, in bolnikom izročiti ustrezno izobraževalno brošuro za bolnika, kartico bolnika in/ali enakovredno sredstvo v skladu z nacionalno uvedenim sistemom kartic za bolnika. Nacionalno nadzorovani sistem razdeljevanja je bil uveden v sodelovanju z vsakim pristojnim nacionalnim organom. Nadzorovani sistem razdeljevanja vključuje uporabo kartice za bolnika in/ali enakovredno orodje za nadzor predpisovanja in izdajanja in zbiranje podrobnih podatkov v zvezi z indikacijo zaradi natančnega nadzora nenamenske uporabe znotraj nacionalnega območja. V idealnem primeru se test nosečnosti, izdaja recepta in izdaja zdravila opravijo na isti dan. Ženski v rodni dobi je dovoljeno pomalidomid izdati v roku 7 dni od izdaje recepta in zdravstveno nadzorovanega negativnega rezultata testa nosečnosti. Recept za ženske v rodni dobi je lahko veljaven največ 4 tedne, recepti za vse druge bolnike pa so lahko veljavni največ 12 tednov.

Hematološki dogodki

Nevtropenija je bil najpogosteje poročani hematološki neželeni učinek 3. ali 4. stopnje pri bolnikih s ponovljenim/na zdravljenje odpornim diseminiranim plazmocitomom, sledili sta anemija in trombocitopenija. Bolnike je treba spremljati za hematološke neželene učinke, zlasti nevtropenijo. Bolnikom je treba svetovati, da o febrilnih epizodah poročajo takoj. Zdravniki morajo bolnike nadzirati glede znakov krvavitve, vključno z epistaksami, zlasti ob sočasni uporabi zdravil, za katera je znano, da povečujejo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.8). Prvih 8 tednov je treba celotno krvno sliko spremljati na izhodišču, tedensko, nato pa vsak mesec. Odmerek bo morda treba prilagoditi (glejte poglavje 4.2). Bolniki bodo morda potrebovali podporo v obliki krvnih izdelkov in/ali rastnih faktorjev.

Trombembolični dogodki

Pri bolnikih, ki so prejeli pomalidomid bodisi v kombinaciji z borteomibom in deksametazonom ali v kombinaciji z deksametazonom, so se razvili venski trombembolični dogodki (zlasti globoka venska tromboza in pljučna embolija) in arterijski trombotični dogodki (miokardni infarkt in cerebrovaskularni dogodek). Bolnike z znanimi dejavniki tveganja za trombembolijo, vključno s predhodno trombozo, je treba skrbno nadzirati. Z ustreznimi ukrepi je treba poskusiti zmanjšati vse dejavnike tveganja, na katere je mogoče vplivati (npr. kajenje, hipertenzija in hiperlipidemija). Bolnikom in zdravnikom je treba svetovati, da opazujejo pojav znakov in simptomov trombembolije. Bolnikom je treba naročiti, da poiščejo zdravniško pomoč, če se razvijejo simptomi, kot so zasoplost, bolečine v prsnem košu, oteklost rok ali nog. Priporoča se antikoagulacijsko zdravljenje (razen kjer je kontraindicirano) (kot so acetilsalicilna kislina, varfarin, heparin ali klopidogrel), zlasti pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja za trombozo. Odločitev o uporabi profilaktičnih ukrepov je treba sprejeti po skrbni oceni obstoječih dejavnikov tveganja pri posameznem bolniku. V kliničnih študijah so bolniki profilaktično prejeli acetilsalicilno kislino ali alternativno antitrombotično zdravljenje. Z uporabo eritropoetskih zdravil je povezano tveganje trombotičnih dogodkov, vključno z trombembolijo. Zato je treba eritropoetska zdravila ali druga zdravila, ki lahko povečajo tveganje za trombozo, uporabljati previdno.

Periferna nevropatija

Bolniki, ki imajo periferno nevropatijo ≥ 2 . stopnje, so bili izključeni iz kliničnih študij s pomalidomidom. Ko se ocenjuje možnost zdravljenja teh bolnikov s pomalidomidom je potrebna ustrezna previdnost.

Pomembna motnja v delovanju srca

Bolniki s pomembno motnjo v delovanju srca (kongestivno srčno popuščanje [razred III ali IV po razvrstitvi NYHA]; miokardni infarkt v 12 mesecih od začetka študije; nestabilna ali slabo nadzirana angina pectoris) so bili iz kliničnih študij s pomalidomidom izključeni. Poročali so o dogodkih, povezanih s srcem, vključno s kongestivnim popuščanjem srca, pljučnim edemom in atrijsko fibrilacijo (glejte poglavje 4.8), predvsem pri bolnikih s predhodnimi boleznimi srca ali dejavniki tveganja za srce. Ko se ocenjuje možnost zdravljenja teh bolnikov s pomalidomidom, je potrebna ustrezna previdnost, vključno z rednim spremljanjem glede znakov in simptomov, povezanih s srcem.

Sindrom tumorske lize

Bolniki z največjim tveganjem za sindrom tumorske lize so tisti, ki so imeli pred zdravljenjem največje tumorsko breme. Te bolnike je treba skrbno spremljati in ustrezno ukrepati.

Druge primarne malignosti

Pri bolnikih, ki so jemali pomalidomid, so poročali o drugih primarnih malignostih, na primer o nemelanomskem kožnem raku (glejte poglavje 4.8). Zdravniki naj pred zdravljenjem in med njim s standardnimi pregledi za rakava obolenja pri bolnikih skrbno ocenjujejo pojav drugih primarnih malignosti in uvedejo zdravljenje, kot je indicirano.

Alergijske reakcije in hude kožne reakcije

Pri uporabi pomalidomida so poročali so o angioedemu in hudih dermatoloških reakcijah, vključno s SJS, TEN in DRESS (glejte poglavje 4.8). Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, morajo bolnike poučiti o znakih in simptomih teh reakcij in jim svetovati, naj ob pojavu teh simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč. Pomalidomid je treba ukiniti pri eksfoliativnem ali buloznem izpuščaju ali če posumimo na SJS, TEN ali DRESS in ga po ukinitvi zaradi teh reakcij ne smemo spet začeti dajati. Bolniki s predhodnimi resnimi alergijskimi reakcijami med zdravljenjem s talidomidom ali lenalidomidom so bili izključeni iz kliničnih študij. Pri takih bolnikih je morda tveganje za preobčutljivostne reakcije večje in ne smejo dobivati pomalidomida. Pri kožnih izpuščajih 2. do 3. stopnje je treba razmisliti o prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja s pomalidomidom. Pri angioedemu je treba zdravljenje s pomalidomidom trajno ukiniti.

Omotičnost in zmedenost

Pri pomalidomidu so poročali o omotičnosti in zmedenosti. Bolniki se morajo izogibati situacijam, kjer omotičnost in zmedenost lahko predstavljata težavo, in ne smejo uporabljati zdravil, ki lahko povzročijo omotičnost in zmedenost, ne da bi prej vprašali zdravnika za nasvet.

Intersticijska pljučna bolezen (IPB)

Pri zdravljenju s pomalidomidom so opazili IPB in sorodne dogodke, vključno s primeri pnevmonitisa. Pri bolnikih z akutnim nastopom ali nepojasnenim poslabšanjem pljučnih simptomov je treba opraviti skrbno presojo in izključiti možnost IPB. Do zaključka preiskave teh simptomov je treba zdravljenje s pomalidomidom prekiniti in, če je IPB potrjena, uvesti ustrezno zdravljenje. Pomalidomid smemo spet začeti dajati šele po temeljiti oceni koristi in tveganj.

Bolezni jeter

Pri bolnikih, zdravljenih s pomalidomidom, so opazili znatno zvišane ravni alanin aminotransferaze in bilirubina (glejte poglavje 4.8). Prišlo je tudi do primerov hepatitisa, ki so privedli do ukinitve zdravljenja s pomalidomidom. Priporočamo, da prvih 6 mesecev zdravljenja s pomalidomidom redno spremljate delovanje jeter, nato pa skladno s kliničnimi indikacijami.

Infekcije

Pri bolnikih, ki so prejeli pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom in ki so bili prej okuženi z virusom hepatitisa B (HBV), so redko poročali o reaktivaciji hepatitisa B. Nekateri od teh primerov so napredovali v akutno odpoved jeter, zaradi katere so pomalidomid ukinitili. Status virusa hepatitisa B je treba ugotoviti pred začetkom zdravljenja s pomalidomidom. Pri bolnikih, pri katerih je test na infekcijo s HBV pozitiven, je priporočljiv posvet z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B. Kadar pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom uporabljate pri bolnikih, ki so bili predhodno okuženi s HBV, vključno z bolniki, ki so anti-HBc pozitivni, a HBsAg negativni, je potrebna previdnost. Te bolnike morate ves čas zdravljenja skrbno spremljati glede znakov in simptomov aktivne infekcije s HBV.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na kapsulo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Za informacije o drugih zdravilih, ki jih dajete v kombinaciji z zdravilom Imnovid, glejte zadevni veljavni SmPC.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek pomalidomida na druga zdravila

Ne pričakuje se, da bi pomalidomid povzročil klinično pomembno farmakokinetično medsebojno delovanje zdravil zaradi zaviranja ali spodbujanja izoencima P450 ali zaviranja prenašalcev, če se uporablja sočasno s substrati teh encimov ali prenašalcev. Potencial takega medsebojnega delovanja med zdravili, vključno z možnim vplivom pomalidomida na farmakokinetiko kombiniranih peroralnih kontraceptivov, ni bil klinično ocenjen (glejte poglavje 4.4., Teratogenost).

Učinek drugih zdravil na pomalidomid

Pomalidomid delno presnavljata encima CYP1A2 in CYP3A4/5. Je tudi substrat za P-glikoprotein. Sočasno dajanje pomalidomida s ketokonazolom, ki je močan zaviralec encima CYP3A4/5 in P-gp, ali karbamazepinom, ki je močan induktor CYP3A4/5, ni imelo klinično pomembnega učinka na izpostavljenost pomalidomidu. Sočasno dajanje fluvoksamina, ki je močan zaviralec encima CYP1A2, s pomalidomidom v prisotnosti ketokonazola je povečalo srednjo izpostavljenost pomalidomidu za 107 % z 90 % intervalom zaupanja [91 % do 124 %] v primerjavi s kombinacijo pomalidomida in ketokonazola. V drugi študiji, v kateri so ocenjevali prispevek zaviralca CYP1A2 samega k spremembam presnove, je sočasno dajanje fluvoksamina samega s pomalidomidom zvečalo srednjo izpostavljenost pomalidomidu za 125 % z 90 % intervalom zaupanja [98 % do 157 %] v primerjavi s pomalidomidom samim. Pri sočasnem dajanju močnih zaviralcev encima CYP1A2 (npr. ciprofloksacina, enoksacina in fluvoksamina) s pomalidomidom zmanjšajte odmerke pomalidomida za 50 %.

Deksametazon

Sočasno dajanje več odmerkov do 4 mg pomalidomida z 20 mg do 40 mg deksametazona (šibek do zmeren spodbujevalec številnih encimov CYP, vključno s CYP3A) bolnikom z disseminiranim plazmocitomom ni imelo vpliva na farmakokinetiko pomalidomida v primerjavi z dajanjem samega pomalidomida.

Učinek deksametazona na varfarin ni znan. Zato je med zdravljenjem priporočeno pozorno spremljati koncentracijo varfarina.

Za informacije o drugih zdravilih, ki jih dajete v kombinaciji z zdravilom Imnovid, glejte zadevni veljavni SmPC.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati zanesljivo kontracepcijsko metodo. Če ženska, ki se zdravi s pomalidomidom, zanosi, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti in bolnico napotiti k zdravniku specialistu za teratologijo ali k zdravniku z izkušnjami v teratologiji, da oceni stanje in bolnici ustrezno svetuje. Če zanosi partnerica moškega, ki uporablja pomalidomid, se priporoča, da se ženska partnerica napoti k zdravniku specialistu za teratologijo ali k zdravniku z izkušnjami v teratologiji, da oceni stanje in ji ustrezno svetuje. Pomalidomid je prisoten v spermi. Zato morajo zaradi previdnosti vsi moški, ki se zdravijo s pomalidomidom, med zdravljenjem, prekinitvami odmerjanja in 7 dni po koncu zdravljenja uporabljati kondome, če je njihova partnerica v rodni dobi, in če ne uporablja zanesljive kontracepcije (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

Nosečnost

Pričakuje se teratogeni učinek pomalidomida pri ljudeh. Pomalidomid je med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi kontraindiciran, razen če so izpolnjeni vsi pogoji za preprečevanje nosečnosti, glejte poglavje 4.3 in poglavje 4.4.

Dojenje

Ni znano, ali se pomalidomid izloča v materino mleko. Pomalidomid so zaznali v mleku podgan med laktacijo, ko so ga dali materam. Zaradi možnih neželenih učinkov pomalidomida pri dojenih otrocih se je treba odločiti med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Ugotovili so, da pomalidomid negativno vpliva na plodnost in je pri živalih teratogen. Pomalidomid prehaja skozi posteljico in je bil zaznan v krvi zarodkov po dajanju brejim kunkam. Glejte poglavje 5.3.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pomalidomid ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri uporabi pomalidomida so poročali o utrujenosti, zmanjšani stopnji zavesti, zmedenosti in omotici. Prizadete bolnike je treba poučiti, naj ne vozijo avtomobila, upravljajo strojev ali opravljajo nevarnih del, medtem ko se zdravijo s pomalidomidom.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

- *Pomalidomid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom*

Bolezni krvi in limfatičnega sistema, o katerih so najpogosteje poročali, so bile nevtropenija (46,8 %), trombocitopenija (36,7 %) in anemija (28,4 %). Neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali, je bila periferna senzorična nevropatija (47,8 %). Neželeni učinke 3. ali 4. stopnje, o katerih so najpogosteje poročali, so bile bolezni krvi in limfatičnega sistema, vključno z nevtropenijo (41,7 %), trombocitopenijo

(27,3 %) in anemijo (14,0 %). Resni neželeni učinek, o katerem so poročali najpogosteje, je bila pljučnica (11,5 %). Med drugimi resnimi neželenimi učinki, o katerih so poročali, so bili pireksija (4,0 %), infekcije spodnjih dihal (2,9 %), pljučna embolija (2,9 %), gripa (2,9 %) in akutna okvara ledvic (2,9 %).

- *Pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom*

Neželeni učinki, o katerih so v kliničnih študijah najpogosteje poročali, so bile bolezni krvi in limfatičnega sistema, vključno z anemijo (45,7 %), nevtropenijo (45,3 %) in trombocitopenijo (27 %); od splošnih težav in sprememb na mestu aplikacije so poročali o utrujenosti (28,3 %), pireksiji (21 %) in perifernem edemu (13 %); infekcijske in parazitske bolezni so vključevale pljučnico (10,7 %). O periferni nevropatiji kot neželenem učinku so poročali pri 12,3 % bolnikov, o venski emboliji ali trombozi (VTE) kot neželenem učinku pa pri 3,3 % bolnikov. Neželeni učinki 3. ali 4. stopnje, o katerih so najpogosteje poročali, so bile bolezni krvi in limfatičnega sistema, vključno z nevtropenijo (41,7 %), anemijo (27 %) in trombocitopenijo (20,7 %); infekcijske in parazitske bolezni, vključno s pljučnico (9 %); splošne težave in spremembe na mestu aplikacije, vključno z utrujenostjo (4,7 %), pireksijo (3 %) in perifernim edemom (1,3 %). Resni neželeni učinek, o katerem so poročali najpogosteje, je bila pljučnica (9,3 %). Med drugimi resnimi neželenimi učinki, o katerih so poročali, so bili febrilna nevtropenija (4,0 %), nevtropenija (2,0 %), trombocitopenija (1,7 %) in VTE (1,7 %).

Neželeni učinki so bili pogostejši v prvih 2 ciklih zdravljenja s pomalidomidom.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

- *Pomalidomid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom*

V randomizirani študiji CC-4047-MM-007 je 278 bolnikov prejelo pomalidomid, bortezomib in deksametazon (skupina s Pom+Btz+deks). Za podatke o odmerjanju glejte poglavje 4.2.

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih s pomalidomidom v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom, so naštet v preglednici 7 po organskih sistemih in pogostnosti za vse neželene učinke in za neželene učinke 3. ali 4. stopnje.

Pogostnosti za Pom+Btz+deks (vse stopnje) so opredeljene v skladu z veljavnimi smernicami kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).

Preglednica 7. Vsi neželeni učinki (NUZ), o katerih so poročali v kliničnem preskušanju MM-007 pri bolnikih, zdravljenih s pomalidomidom v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom.

Organski sistem/preferenčni izraz	Vsi NUZ/pogostnost	NUZ 3. - 4. stopnje/pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	<p><u>zelo pogosti</u> pljučnica bronhitis okužbe zgornjih dihal virusne okužbe zgornjih dihal</p> <p><u>pogosti</u> sepsa septični šok kolitis, ki ga povzroča <i>Clostridium difficile</i> okužbe dihal okužbe spodnjih dihal okužbe pljuč gripa bronhiolitis okužbe sečil</p>	<p><u>zelo pogosti</u> pljučnica</p> <p><u>pogosti</u> sepsa septični šok kolitis, ki ga povzroča <i>Clostridium difficile</i> bronhitis okužbe zgornjih dihal okužbe dihal okužbe spodnjih dihal okužbe pljuč gripa bronhiolitis okužbe sečil</p>
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	<p><u>pogosti</u> bazalnocelični karcinom</p>	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<p><u>zelo pogosti</u> nevtropenija trombocitopenija levkopenija anemija</p> <p><u>pogosti</u> febrilna nevtropenija limfopenija</p>	<p><u>zelo pogosti</u> nevtropenija trombocitopenija anemija</p> <p><u>pogosti</u> febrilna nevtropenija levkopenija limfopenija</p>
Presnovne in prehranske motnje	<p><u>zelo pogosti</u> hipokaliemija hiperglikemija</p> <p><u>pogosti</u> hipomagneziemija hipokalcemija hipofosfatemija hiperkaliemija hiperkalcemija</p>	<p><u>pogosti</u> hipokaliemija hiperglikemija hipomagneziemija hipokalcemija hipofosfatemija hiperkaliemija hiperkalcemija</p>

Organski sistem/preferenčni izraz	Vsi NUZ/pogostnost	NUZ 3. - 4. stopnje/pogostnost
Psihiatrične motnje	<u>zelo pogosti</u> nespečnost <u>pogosti</u> depresija	<u>pogosti</u> depresija nespečnost
Bolezni živčevja	<u>zelo pogosti</u> periferna senzorična nevropatija omotica tremor <u>pogosti</u> sinkopa periferna senzomotorična nevropatija parestezije disgevizija	<u>pogosti</u> sinkopa periferna senzorična nevropatija periferna senzomotorična nevropatija <u>občasni</u> omotica tremor
Očesne bolezni	<u>pogosti</u> katarakta	<u>pogosti</u> katarakta
Srčne bolezni	<u>pogosti</u> atrijska fibrilacija	<u>pogosti</u> atrijska fibrilacija
Žilne bolezni	<u>pogosti</u> globoka venska tromboza hipotenzija hipertenzija	<u>pogosti</u> hipotenzija hipertenzija <u>občasni</u> globoka venska tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<u>zelo pogosti</u> dispnea kašelj <u>pogosti</u> pljučna embolija	<u>pogosti</u> pljučna embolija dispnea

Organski sistem/preferenčni izraz	Vsi NUZ/pogostnost	NUZ 3. - 4. stopnje/pogostnost
Bolezni prebavil	<p><u>zelo pogosti</u> driska bruhanje navzea zaprtje</p> <p><u>pogosti</u> bolečina v trebuhu bolečina v zgornjem delu trebuha stomatitis suha usta napihljen trebuh</p>	<p><u>pogosti</u> driska bruhanje bolečina v trebuhu zaprtje</p> <p><u>občasni</u> bolečina v zgornjem delu trebuha stomatitis navzea napihljen trebuh</p>
Bolezni kože in podkožja	<p><u>pogosti</u> izpuščaj</p>	<p><u>pogosti</u> izpuščaj</p>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<p><u>zelo pogosti</u> mišična šibkost bolečine v hrbtu</p> <p><u>pogosti</u> bolečine v kosteh mišični spazmi</p>	<p><u>pogosti</u> mišična šibkost bolečine v hrbtu</p> <p><u>občasni</u> bolečine v kosteh</p>
Bolezni sečil	<p><u>pogosti</u> akutna okvara ledvic kronična okvara ledvic zastajanje urina</p>	<p><u>pogosti</u> akutna okvara ledvic kronična okvara ledvic zastajanje urina</p>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<p><u>zelo pogosti</u> utrujenost pireksija periferni edemi</p> <p><u>pogosti</u> nekardialna bolečina v prsih edemi</p>	<p><u>pogosti</u> utrujenost pireksija nekardialna bolečina v prsih periferni edemi edemi</p>
Preiskave	<p><u>pogosti</u> zvišana alanin aminotransferaza zmanjšana telesna masa</p>	<p><u>pogosti</u> zmanjšana telesna masa</p> <p><u>občasni</u> zvišana alanin aminotransferaza</p>
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	<p><u>pogosti</u> padec</p>	<p><u>občasni</u> padec</p>

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

- *Pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom*

V randomizirani študiji CC-4047-MM-003 sta bila 302 bolnika z recidivnim in refraktarnim diseminiranim plazmocitomom izpostavljena 4 mg pomalidomida, ki sta jih prejela enkrat na dan 21 dni vsakega 28-dnevnega cikla v kombinaciji s tedenskim majhnim odmerkom deksametazona.

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih s pomalidomidom in deksametazonom, so naštetih spodaj v preglednici 8 po organskih sistemih in pogostnosti za vse neželene učinke zdravila (NUZ) in za neželene učinke 3. ali 4. stopnje.

Pogostnosti neželenih učinkov izhajajo iz poročil v skupini študije CC-4047-MM-003 (n = 302) za pomalidomid in deksametazon. Znotraj vsakega organskega sistema in skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Njihova pogostnost je določena v skladu s trenutnimi smernicami kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).

Preglednica 8. NUZ, opaženi v klinični študiji MM-003 pri bolnikih, zdravljenih s pomalidomidom v kombinaciji z deksametazonom

Organski sistem/preferenčni izraz	Vsi NUZ/pogostnost	NUZ 3. - 4. stopnje/pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	<p><u>zelo pogosti</u> pljučnica (bakterijske, virusne in glivične okužbe, vključno z oportunističnimi okužbami)</p> <p><u>pogosti</u> nevtropenična sepsa bronhopnevmonija bronhitis okužbe dihal okužbe zgornjih dihal nazofaringitis herpes zoster</p>	<p><u>pogosti</u> nevtropenična sepsa pljučnica (bakterijske, virusne in glivične okužbe, vključno z oportunističnimi okužbami) bronhopnevmonija okužbe dihal okužbe zgornjih dihal</p> <p><u>občasni</u> bronhitis herpes zoster</p>
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	<p><u>občasni</u> bazalnocelični karcinom kože ploščatocelični karcinom kože</p>	<p><u>občasni</u> bazalnocelični karcinom kože ploščatocelični karcinom kože</p>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<p><u>zelo pogosti</u> nevtropenija trombocitopenija levkopenija anemija</p> <p><u>pogosti</u> febrilna nevtropenija</p>	<p><u>zelo pogosti</u> nevtropenija trombocitopenija anemija</p> <p><u>pogosti</u> febrilna nevtropenija levkopenija</p>
Presnovne in prehranske motnje	<p><u>zelo pogosti</u> zmanjšan apetit</p> <p><u>pogosti</u> hiperkaliemija hiponatriemija</p>	<p><u>pogosti</u> hiperkaliemija hiponatriemija</p> <p><u>občasni</u> zmanjšan apetit</p>
Psihiatrične motnje	<p><u>pogosti</u> stanje zmedenosti</p>	<p><u>pogosti</u> stanje zmedenosti</p>

Organski sistem/preferenčni izraz	Vsi NUZ/pogostnost	NUZ 3. - 4. stopnje/pogostnost
Bolezni živčevja	<u>pogosti</u> zmanjšana stopnja zavesti periferna senzorična nevropatija omotica tremor	<u>pogosti</u> zmanjšana stopnja zavesti <u>občasni</u> periferna senzorična nevropatija omotica tremor
Bolezni ušes, vključno z motnjami labirinta	<u>pogosti</u> vrtoglavica	<u>pogosti</u> vrtoglavica
Žilne bolezni	<u>pogosti</u> globoka venska tromboza	<u>občasni</u> globoka venska tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<u>zelo pogosti</u> dispneja kašelj <u>pogosti</u> pljučna embolija	<u>pogosti</u> dispneja <u>občasni</u> pljučna embolija kašelj
Bolezni prebavil	<u>zelo pogosti</u> driska navzea zaprtje <u>pogosti</u> bruhanje gastrointestinalna krvavitev	<u>pogosti</u> driska bruhanje zaprtje <u>občasni</u> navzea gastrointestinalna krvavitev
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<u>občasni</u> hiperbilirubinemija	<u>občasni</u> hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	<u>pogosti</u> izpuščaj pruritus	<u>pogosti</u> izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<u>zelo pogosti</u> bolečine v kosteh mišični spazmi	<u>pogosti</u> bolečine v kosteh <u>občasni</u> mišični spazmi
Bolezni sečil	<u>pogosti</u> odpoved ledvic zastajanje urina	<u>pogosti</u> odpoved ledvic <u>občasni</u> zastajanje urina
Motnje reprodukcije in dojk	<u>pogosti</u> bolečina v medenici	<u>pogosti</u> bolečina v medenici
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>zelo pogosti</u> utrujenost pireksija periferni edemi	<u>pogosti</u> utrujenost pireksija periferni edemi

Organski sistem/preferenčni izraz	Vsi NUZ/pogostnost	NUZ 3. - 4. stopnje/pogostnost
Preiskave	pogosti zmanjšanje števila nevtrofilcev zmanjšanje števila levkocitov zmanjšanje števila trombocitov zvišana alanin aminotransferaza	pogosti zmanjšanje števila nevtrofilcev zmanjšanje števila levkocitov zmanjšanje števila trombocitov zvišana alanin aminotransferaza

Seznam neželenih učinkov po začetku trženja zdravila v obliki preglednice

Poleg zgornjih neželenih učinkov, ugotovljenih v ključnih kliničnih preskušanjih, naslednja preglednica 9 navaja podatke, zbrane v obdobju spremljanja zdravila po začetku trženja.

Preglednica 9. NUZ, o katerih so poročali pri uporabi po začetku trženja zdravila pri bolnikih, zdravljenih s pomalidomidom.

Organski sistem/preferenčni izraz	Vsi neželeni učinki /pogostnost	Neželeni učinki 3. - 4. stopnje /pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	neznana pogostnost reaktivacija hepatitisa B	neznana pogostnost reaktivacija hepatitisa B
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti pancitopenija	pogosti pancitopenija
Presnovne in prehranske motnje	pogosti hiperurikemija občasni sindrom tumorske lize	pogosti hiperurikemija občasni sindrom tumorske lize
Bolezni živčevja	pogosti intrakranialna krvavitev občasni cerebrovaskularni dogodek	občasni cerebrovaskularni dogodek intrakranialna krvavitev
Srčne bolezni	pogosti popuščenje srca atrijska fibrilacija miokardni infarkt	pogosti popuščenje srca atrijska fibrilacija občasni miokardni infarkt
Bolezni imunskega sistema	pogosti angioedem urtikarija	občasni angioedem urtikarija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti epistaksa intersticijska pljučna bolezen	občasni epistaksa intersticijska pljučna bolezen
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni hepatitis	

Organski sistem/preferenčni izraz	Vsi neželeni učinki /pogostnost	Neželeni učinki 3. - 4. stopnje /pogostnost
Bolezni kože in podkožja	<u>neznana pogostnost</u> reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi toksična epidermalna nekroliza Stevens-Johnsonov sindrom	<u>neznana pogostnost</u> reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi toksična epidermalna nekroliza Stevens-Johnsonov sindrom
Preiskave	<u>pogosti</u> zvišanje sečne kisline v krvi	<u>občasni</u> zvišanje sečne kisline v krvi

Opis izbranih neželenih učinkov

Teratogenost

Pomalidomid je strukturno soroden talidomidu. Talidomid je znana za človeka teratogena zdravilna učinkovina, ki povzroča hude, smrtno nevarne okvare ploda. Ugotovili so, da je pomalidomid teratogen pri podganah in kuncih, če se daje v obdobju glavne organogeneze (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Pri jemanju pomalidomida med nosečnostjo se pri ljudeh pričakuje teratogeni učinek (glejte poglavje 4.4).

Nevtropenija in trombocitopenija

Pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli kombinirano zdravljenje s pomalidomidom, se je nevtropenija pojavila pri največ 46,8 % bolnikov (pri 41,7 % 3. ali 4. stopnje). Nevtropenija ni povzročila ukinitve pomalidomida pri nobenem bolniku in je bila redko resna.

O febrilni nevtropeniji (FN) so poročali pri 3,2- 6,7 % bolnikov, resna je bila pri 1,8- 4,0 % bolnikov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli kombinirano zdravljenje s pomalidomidom, se je trombocitopenija pojavila pri 27,0-36,7 % bolnikov. Trombocitopenija je bila 3. ali 4. stopnje pri 20,7-27,3 % bolnikov, povzročila je ukinitvev pomalidomida pri 0,7 % bolnikov in je bila resna pri 0,4-1,7 % bolnikov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Nevtropenija in trombocitopenija sta kazali nagnjenje k pogostnejšemu pojavljanju v prvih 2 ciklih zdravljenja s pomalidomidom.

Okužbe

Okužbe so bile najpogostejša nehematološka toksičnost.

Pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli kombinirano zdravljenje s pomalidomidom, so se okužbe pojavile pri 55,0-80,2 % bolnikov (pri 24,0-30,9 % 3. ali 4. stopnje). Najpogostnejši okužbi sta bili okužba zgornjih dihal in pljučnica. Smrtne okužbe (5. stopnja) so se pojavile pri 2,7-4,0 % bolnikov. Okužbe so povzročile ukinitvev pomalidomida pri 2,0-2,9 % bolnikov.

Trombembolični dogodki

Profilaksa z acetilsalicilno kislino (in drugimi antikoagulanti pri bolnikih z velikim tveganjem) je bila obvezna za vse bolnike v kliničnih študijah. Priporočljivo je antikoagulacijsko zdravljenje (razen če je kontraindicirano) (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli kombinirano zdravljenje s pomalidomidom, so se venski trombembolični dogodki (VTE) pojavili pri 3,3-11,5 % bolnikov (pri 1,3-5,4 % 3. ali 4. stopnje). O resnih VTE so poročali pri 1,7-4,3 % bolnikov, o smrtnih primerih niso poročali, VTE pa so bili povezani z ukinitvijo pomalidomida pri do 1,8 % bolnikov.

Periferna nevropatija

- *Pomalidomid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom*

Bolniki s potekajočo periferno nevropatijo ≥ 2 . stopnje z bolečinami v 14 dneh pred randomizacijo so bili izključeni iz kliničnih preskušanj. Periferna nevropatija se je pojavila pri 55,4 % bolnikov (pri 10,8 % 3. stopnje; pri 0,7 % 4. stopnje). Pogostnost, popravljena za izpostavljenost, je bila med skupinami zdravljenja primerljiva. Približno 30 % bolnikov s periferno nevropatijo je imelo anamnezo nevropatije v izhodišču. Periferna nevropatija je povzročila ukinitvev bortezomiba pri približno 12,9 % bolnikov, pomalidomida pri 1,8 % in deksametazona pri 2,2-8,9 % bolnikov. Glejte tudi SmPC za bortezomib.

- *Pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom*

Bolniki s potekajočo periferno nevropatijo ≥ 2 . stopnje so bili izključeni iz kliničnih študij. Periferna nevropatija se je pojavila pri 12,3 % bolnikov (pri 1,0 % 3. ali 4. stopnje). O resnih reakcijah periferne nevropatije niso poročali, periferna nevropatija pa je povzročila ukinitvev odmerjanja pri 0,3 % bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Krvavitve

Pri uporabi pomalidomida so poročali o krvavitvah, posebno pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so sočasna zdravila, ki zvečajo dovzetnost za krvavitve. Hemoragični dogodki vključujejo epistakso, znotrajlobanjske krvavitve in gastrointestinalne krvavitve.

Alergijske reakcije in hude kožne reakcije

Pri uporabi pomalidomida so poročali o angioedemu in hudih dermatoloških reakcijah, vključno s SJS, TEN in DRESS. Bolniki z anamnezo hudega izpuščaja, ki je bil povezan z zdravljenjem z lenalidomidom ali s talidomidom, ne smejo prejemati pomalidomida (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preučili so enkratne odmerke pomalidomida do 50 mg pri zdravih prostovoljcih in 10 mg večkratni odmerki enkrat na dan pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom brez poročil o resnih neželenih učinkih, povezanih s prevelikim odmerjanjem. V študijah so ugotovili, da se pomalidomid odstrani s hemodializo.

V primeru prevelikega odmerka se svetuje podporna nega.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AX06

Mehanizem delovanja

Pomalidomid deluje tumoricidno neposredno proti plazmocitomu, ima imunomodulatorno aktivnost ter zavira podporo stromalnih celic za celično rast tumorja diseminiranega plazmocitoma. Bolj natančno pomalidomid zavira proliferacijo in spodbuja apoptozo hematopoetskih tumorskih celic. Pomalidomid

dodatno zavira proliferacijo celičnih vrst diseminiranega plazmocitoma, odpornih na lenalidomid, in v sinergiji z deksametazonom povzroči apoptozo tumorskih celic celičnih linij, občutljivih na lenalidomid in odpornih na lenalidomid. Pomalidomid okrepi celično imunost, ki jo posredujejo celice T in naravne ubijalke (NK - *Natural Killer*), ter zavira nastajanje proinflammatoryh citokinov (npr. TNF- α in IL-6) z monociti. Pomalidomid zavira tudi angiogenezo, tako da blokira migracijo in adhezijo endoteljskih celic.

Pomalidomid se veže neposredno na beljakovino cereblon (CRBN), ki je del kompleksa ligaze E3, ki vključuje beljakovino, ki se veže na poškodbe deoksiribonukleinske kisline (DDB1 - *DNA damage-binding protein 1*), kulin 4 (CUL4) in kulinski regulator 1 (Roc1 - *regulator of cullins-1*), in lahko inhibira avto-ubikvitinacijo CRBN v kompleksu. Ubikvitin ligaze E3 so odgovorne za poli-ubikvitinacijo različnih substratnih beljakovin in lahko deloma razložijo pleiotropne celične učinke, ki jih ugotavljamo pri zdravljenju s pomalidomidom.

V prisotnosti pomalidomida *in vitro* sta substratni beljakovini Aiolos in Ikaros tarči ubikvitinacije in poznejše degradacije, kar vodi v neposredne citotoksične in imunomodulatorne učinke. *In vivo* je zdravljenje s pomalidomidom povzročilo znižanje ravni Ikarosa pri bolnikih z recidivnim diseminiranim plazmocitomom, odpornim proti zdravljenju z lenalidomidom.

Klinična učinkovitost in varnost

- *Pomalidomid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom*

Učinkovitost in varnost pomalidomida v kombinaciji z bortezomibom in nizkoodmernim deksametazonom (Pom+Btz+NO-deks) so primerjali z bortezomibom in nizkoodmernim deksametazonom (Btz+NO-deks) v multicentrični, randomizirani, odprti študiji faze III (CC-4047-MM-007) pri predhodno zdravljenih odraslih bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli vsaj en predhodno režim zdravljenja, vključno z lenalidomidom, in pri katerih je bilo dokazano napredovanje bolezni ob ali po zadnjem zdravljenju. V študijo je bilo vključenih in randomiziranih skupaj 559 bolnikov: 281 v skupino Pom+Btz+NO-deks in 278 v skupino Btz+NO-deks. 54 % bolnikov je bilo moških z mediano starostjo celotne populacije 68 let (min, maks: 27, 89 let). Približno 70 % bolnikov je bilo odpornih proti lenalidomidu (71,2 % v Pom+Btz+NO-deks, 68,7 % v Btz+NO-deks). Približno 40 % bolnikov je imelo prvi recidiv, približno 73 % bolnikov pa je kot predhodno zdravljenje prejelo bortezomib.

Bolnikom v skupini Pom+Btz+NO-deks so dajali 4 mg pomalidomida peroralno na 1. do 14. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Bortezomib (1,3 mg/m²/odmerek) so dajali bolnikom v obeh skupinah študije na 1., 4., 8. in 11. dan 21-dnevnega cikla v 1. do 8. ciklu; in na 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla v 9. ciklu in naprej. Nizkoodmerni deksametazon (20 mg/dan [\leq 75 let starosti] ali 10 mg/dan [$>$ 75 let starosti]) so dajali bolnikom v obeh skupinah študije na 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. in 12. dan 21-dnevnega cikla v 1. do 8. ciklu; in na 1., 2., 8. in 9. dan vsakega naslednjega 21-dnevnega cikla od 9. cikla naprej. Po potrebi so zaradi nadziranja toksičnosti zmanjševali odmerke in začasno prekinili zdravljenje ali prenehali z njim (see glejte poglavje 4.2).

Primarni cilj študije za dokaz učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja (PFS - *progression free survival*), ki ga je ocenjeval neodvisni presojevalni odbor (IRAC - *Independent Response Adjudication Committee*) po kriterijih IMWG z uporabo populacije z namenom zdravljenja (ITT - *Intention to Treat* -). Po medianem času spremljanja 15,9 meseca je bil v skupini Pom+Btz+NO-deks mediani čas PFS 11,20 meseca (95 % IZ: 9,66; 13,73). V skupini Btz+NO-deks je bil mediani čas PFS 7,1 meseca (95 % IZ: 5,88; 8,48).

Povzetek celotnih podatkov učinkovitosti kaže preglednica 10, uporabljen je bil datum zaključka zbiranja podatkov 26. oktober 2017. Kaplan-Meierjeva krivulja za PFS za populacijo ITT je na sliki 1.

Preglednica 10. Povzetek celotnih podatkov učinkovitosti

	Pom+Btz+NO-deks (N = 281)	Btz+NO-deks (N = 278)
PFS (mesece)		
Mediana ^a čas (95 % IZ) ^b	11,20 (9,66; 13,73)	7,10 (5,88; 8,48)
HR ^c (95 % IZ), vrednost p ^d	0,61 (0,49; 0,77), < 0,0001	
ORR, n (%)	82,2 %	50,0 %
sCR	9 (3,2)	2 (0,7)
CR	35 (12,5)	9 (3,2)
VGPR	104 (37,0)	40 (14,4)
PR	83 (29,5)	88 (31,7)
OR (95 % IZ) ^e , vrednost p ^f	5,02 (3,35; 7,52), < 0,001	
DoR (mesece)		
Mediana ^a čas (95 % IZ) ^b	13,7 (10,94; 18,10)	10,94 (8,11; 14,78)
HR ^c (95 % IZ)	0,76 (0,56; 1,02)	

Btz = borteomib; IZ = interval zaupanja; CR = popolni odziv (complete response); DoR = trajanje odziva (duration of response); HR = razmerje tveganja (hazard ratio); NO-deks = nizkoodmerni deksametazon; OR = razmerje verjetnosti (odds ratio); ORR = celotna odzivnost (overall response rate); PFS = preživetje brez napredovanja (progression free survival); POM = pomalidomid; PR = delen odziv (partial response); sCR = prepričljiv popolni odziv (stringent complete response); VGPR = zelo dober delen odziv (very good partial response).

^a Mediana temelji na Kaplan-Meierjevi oceni.

^b 95 % IZ okrog mediane.

^c Na podlagi Coxovega modela proporcionalnih tveganj.

^d Vrednost p temelji na stratificiranem testu log-rank.

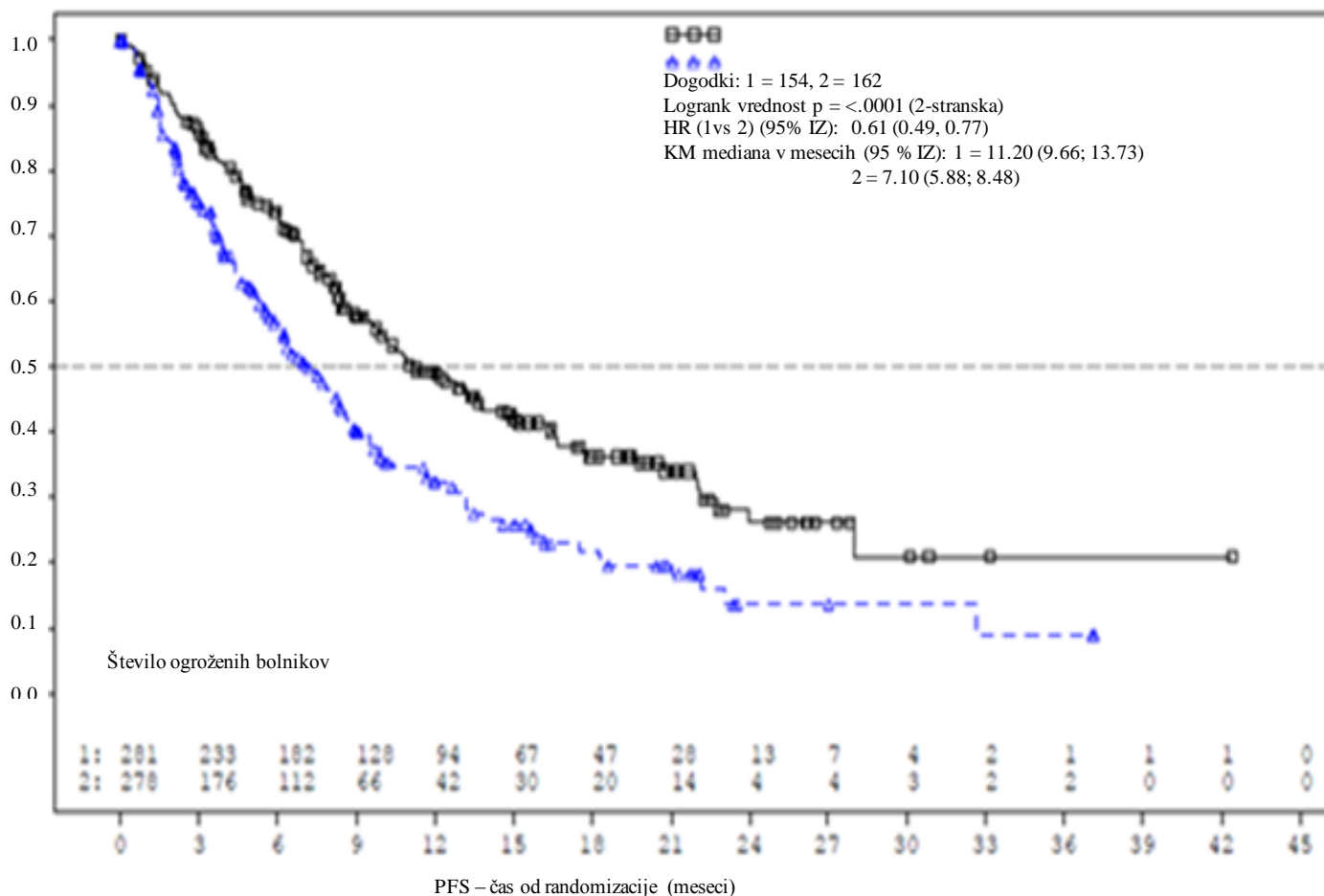
^e Razmerje verjetnosti velja za Pom+Btz+NO-deks:BTz+NO-deks.

^f Vrednost p temelji na testu CMH, stratificiranem po starosti (< = 75 proti > 75), predhodnem številu zdravljenj proti diseminiranemu plazmocitomu (1 proti > 1) in mikroglobulinu beta-2 ob presejanju (< 3,5 mg/l proti ≥ 3,5 mg/l — ≤ 5,5 mg/l proti > 5,5 mg/l).

Mediano trajanje zdravljenja je bilo 8,8 meseca (12 ciklov zdravljenja) v skupini Pom+Btz+NO-deks in 4,9 meseca (7 ciklov zdravljenja) v skupini Btz+NO-deks.

Korist za PFS je bila izrazitejša pri bolnikih, ki so prejeli samo eno vrsto predhodnega zdravljenja. Pri bolnikih, ki so prejeli eno predhodno vrsto zdravljenja proti diseminiranemu plazmocitomu, je bil mediani čas PFS 20,73 meseca (95 % IZ: 15,11; 27,99) v skupini Pom + Btz + NO-deks in 11,63 meseca (95 % IZ: 7,52; 15,74) v skupini Btz + NO-deks. Pri zdravljenju s Pom + Btz + NO-deks so ugotovili 46-odstotno zmanjšanje tveganja (HR = 0,54; 95 % IZ: 0,36; 0,82).

Slika 1. Preživetje brez napredovanja na podlagi IRAC-ovega pregleda odzivov na podlagi kriterijev IMWG (stratificirani test Log Rank) (populacija ITT).



Datum zaključka zbiranja podatkov: 26. oktober 2017.

V skladu z nedavno vmesno analizo celokupnega preživetja (OS), z upoštevanjem datuma zaključka zbiranja podatkov 15. september 2018 (mediana obdobja spremljanja 26,2 meseca), je bil mediani čas OS po Kaplan-Meierjevi oceni 40,5 meseca za skupino Pom + Btz + NO-deks in 30,5 meseca za skupino Btz + NO-deks; HR = 0,91; 95 % IZ: 0,70; 1,18, s celokupno pogostnostjo dogodkov 43,3 %.

- *Pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom*

Učinkovitost in varnost pomalidomida v kombinaciji z deksametazonom so ocenili v multicentrični, randomizirani, odprti študiji faze III (CC-4047-MM-003), v kateri so zdravljenje s pomalidomidom in nizkoodmernim deksametazonom (POM + NO-deks) primerjali s samo viskoodmernim deksametazonom (VO-deks) pri predhodno zdravljenih odraslih bolnikih s ponovljenim in na zdravljenje odpornim diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno prejeli vsaj dva režima zdravljenja, vključno z lenalidomidom in bortezomibom, in pri katerih je bilo po zadnjem zdravljenju dokazano napredovanje bolezni. V študijo je bilo vključenih skupaj 455 bolnikov: 302 v skupino POM + NO-deks in 153 v skupino VO-deks. Večina bolnikov je bila moških (59 %) in belcev (79 %); mediana starost celotne populacije je bila 64 let (min, maks: 35, 87 let).

Bolnikom v skupini POM + NO-deks so dajali 4 mg pomalidomida peroralno od 1. do 21. dne vsakega 28-dnevnega cikla. NO-deks (40 mg) so dajali enkrat na dan 1., 8., 15. in 22. dan 28-dnevnega cikla. V skupini VO-deks so deksametazon (40 mg) dajali enkrat na dan od 1. do vključno 4. dne, od 9. do

vključno 12. dne in od 17. do vključno 20. dne 28-dnevnega cikla. Bolniki stari > 75 let so zdravljenje začeli z 20 mg deksametazona. Zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezni.

Primarni cilj študije za dokaz učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja po kriterijih Mednarodne delovne skupine za plazmocitom (IMWG - *International Myeloma Working Group*). Za populacijo z namenom zdravljenja (ITT - *Intention to Treat*) je bil mediani čas PFS po pregledu Neodvisnega presojevalnega odbora (IRAC - *Independent Review Adjudication Committee*) na podlagi kriterijev IMWG 15,7 tednov (95 % IZ: 13,0; 20,1) v skupini POM + NO-deks; ocenjena 26-tedenska stopnja preživetja brez dogodkov je bila 35,99 % (\pm 3,46 %). V skupini VO-deks je bil mediani čas PFS 8,0 tednov (95 % IZ: 7,0; 9,0); ocenjena 26-tedenska stopnja preživetja brez dogodkov je bila 12,15 % (\pm 3,63 %).

PFS je bilo ocenjeno v številnih pomembnih podskupinah: spol, rasa, status zmogljivosti po ECOG, stratifikacijski dejavniki (starost, populacija bolezni, predhodne terapije proti plazmocitomu [2, > 2]), izbrani parametri prognostične pomembnosti (raven beta-2 mikroglobulina ob izhodišču, ravni albumina ob izhodišču, okvara ledvic ob izhodišču in citogenetsko tveganje) in izpostavljenost in odpornost na predhodna zdravljenja proti plazmocitomu. Ne glede na ocenjene podskupine je bila PFS na splošno v skladu z opazovano v populaciji ITT za obe skupini zdravljenja.

PFS je povzeto v preglednici 11 za populacijo ITT. Krivulja po Kaplan-Meier za PFS za populacijo ITT je na sliki 2.

Preglednica 11. Čas preživetja brez napredovanja po pregledu IRAC na podlagi kriterijev IMWG (stratificirani test log-rank) (populacija ITT)

	POM + NO-deks (N=302)	VO-deks (N=153)
Preživetje brez napredovanja (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzurirano, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Napredovanje/umrli, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Čas preživetja brez napredovanja (tedni)		
Mediana ^a	15,7	8,0
Dvostranski 95 % IZ ^b	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Razmerje tveganja (POM + NO-deks: VO-deks) 2-stranski 95 % IZ ^c	0,45 [0,35; 0,59]	
Test log-rank dvostranska vrednost p ^d	<0,001	

Opomba: IZ = interval zaupanja; IRAC = Neodvisni presojevalni odbor (Independent Review Adjudication Committee); NE = ni mogoče oceniti.

^a Mediana temelji na oceni Kaplan-Meier.

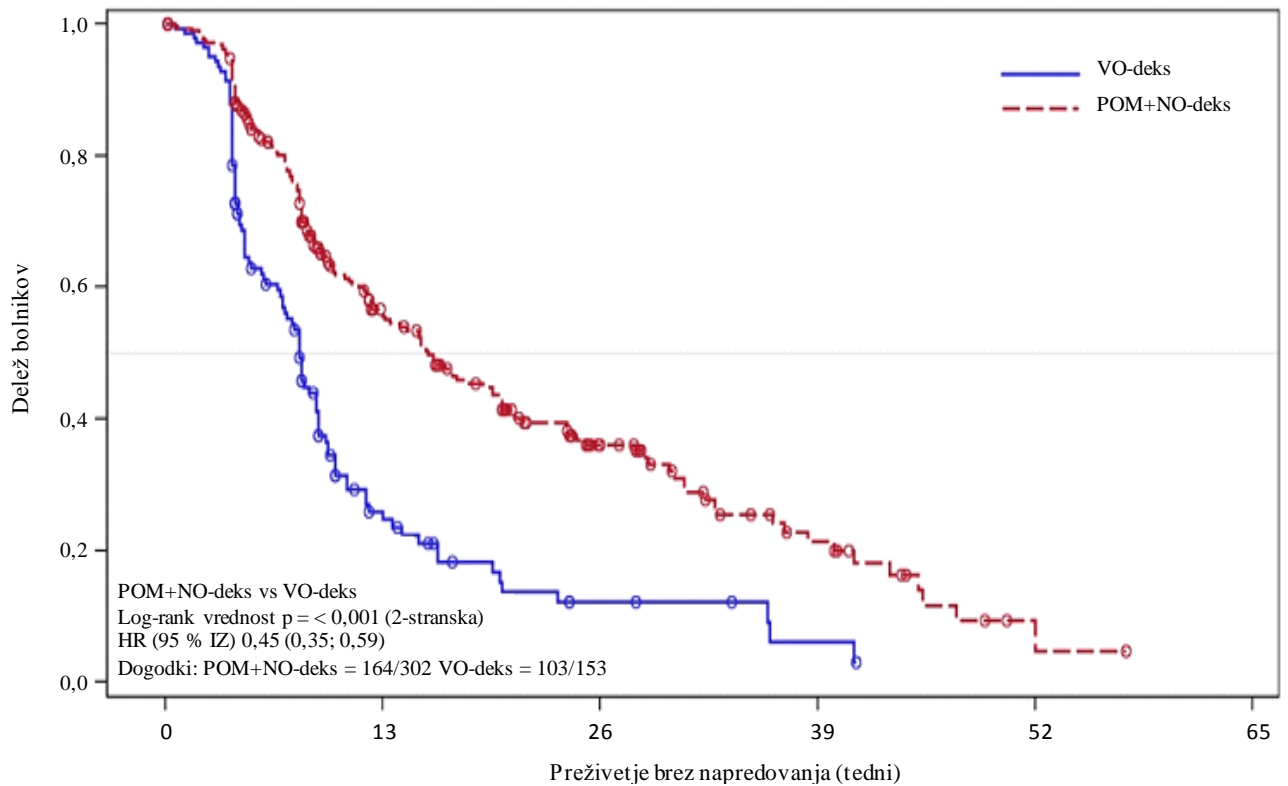
^b 95 % interval zaupanja pri mediani časa preživetja brez napredovanja.

^c Na podlagi modela sorazmernih ogroženosti po Coxu s primerjavo funkcij tveganja, povezanih z zdravljenimi skupinami, stratificiranimi po starosti (\leq 75 v primerjavi z > 75), bolezni prebivalstva (neodzivni na lenalidomid in bortezomib v primerjavi z odzivnimi na obe učinkovini) in predhodnim številom terapij proti plazmocitomu (= 2 v primerjavi z > 2).

^d Vrednost p temelji na stratificiranem testu log-rank z enakimi stratifikacijskimi faktorji kot zgornji Coxov model.

Datum zaključka zbiranja podatkov: 7. sept. 2012

Slika 2. Čas preživetja brez napredovanja na podlagi IRAC-ovega pregleda odzivov na podlagi kriterijev IMWG (stratificirani test log-rank) (populacija ITT)



Datum zaključka zbiranja podatkov: 7. sept. 2012.

Celokupno preživetje je bil ključni sekundarni cilj študije. V časovni točki zbiranja podatkov (7. sept. 2012) je bilo skupno živih 226 (74,8 %) bolnikov v skupini POM + NO-deks in 95 (62,1 %) bolnikov v skupini VO-deks. Mediana časa celokupnega preživetja po oceni Kaplan-Meier ni bila dosežena za POM + NO-deks, vendar bi po pričakovanjih trajala vsaj 48 tednov, kar je spodnja meja 95 % IZ. Mediana celokupnega preživetja za skupino VO-deks je bila 34 tednov (95 % IZ: 23,4; 39,9). Enoletna stopnja brez dogodkov je bila 52,6 % ($\pm 5,72$ %) za skupino POM + NO-deks in 28,4 % ($\pm 7,51$ %) za skupino VO-deks. Razlika v celokupnem preživetju med obema skupinama zdravljenja je bila statistično značilna ($p < 0,001$).

Celokupno preživetje je povzeto v preglednici 12 za populacijo ITT. Krivulja celokupnega preživetja po Kaplan-Meier za ITT populacijo je na sliki 3.

Na podlagi rezultatov obeh končnih ciljev PFS in celokupnega preživetja je Odbor za spremljanje podatkov (*Data Monitoring Committee*) za to študijo priporočil, da se zaključi, bolnike iz skupine VO-deks pa se priključi skupini POM + NO-deks.

Preglednica 12. Celokupno preživetje: populacija ITT

	Statistika	POM+NO-deks (N=302)	VO-deks (N=153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzurirano	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Umrli	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Čas preživetja (tedni)	Mediana ^a	NE	34,0
	Dvostranski 95 % IZ ^b	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Razmerje tveganja (POM + NO-deks : VO-deks) [2 stranski 95 % IZ ^c]		0,53 [0,37; 0,74]	
Test log-rank dvostranska vrednost p ^d		< 0,001	

Opomba: IZ = interval zaupanja; NE = ni mogoče oceniti.

^a Mediana temelji na oceni Kaplan-Meier.

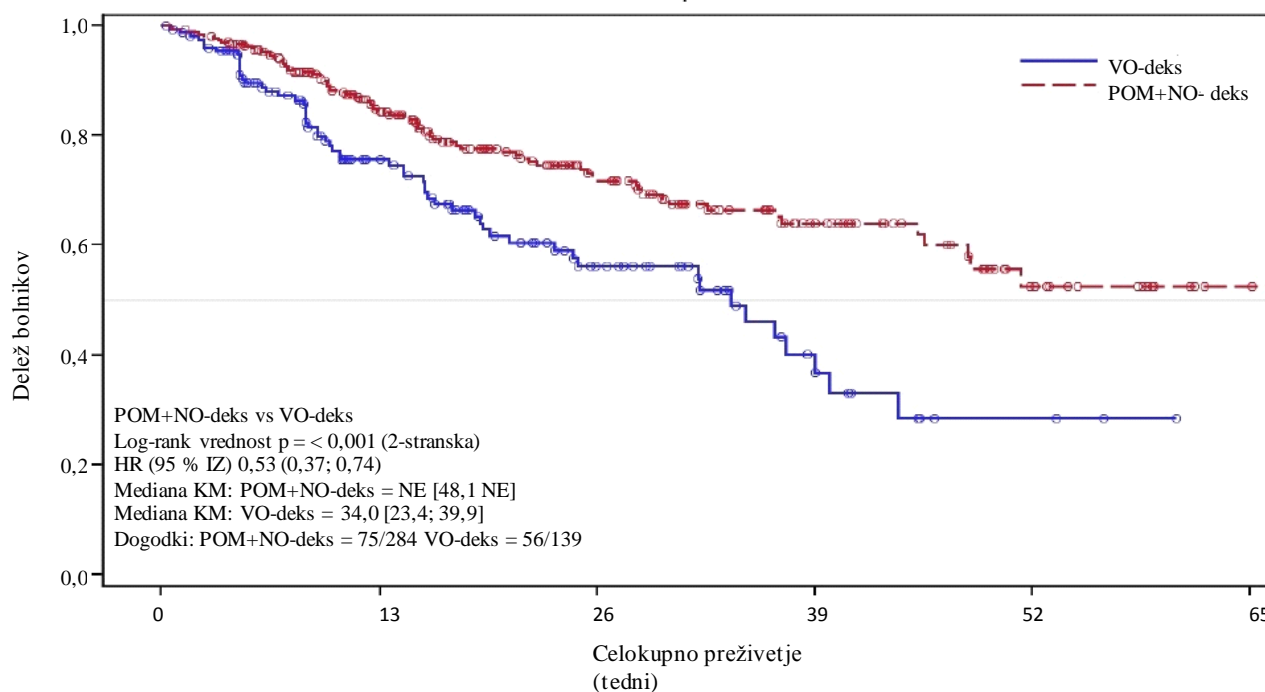
^b 95 % interval zaupanja glede mediane časa celokupnega preživetja.

^c Na podlagi modela sorazmernih ogroženosti po Coxu s primerjavo funkcij tveganja, povezanih z zdravljenimi skupinami.

^d Vrednost p temelji na nestratificiranem testu log-rank.

Datum zaključka zbiranja podatkov: 7. sept. 2012.

Slika 3. Krivulja celokupnega preživetja po lestvici Kaplan-Meier (populacija ITT)



Datum zaključka zbiranja podatkov: 7. sept. 2012

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Ko se pomalidomid absorbira, so največje koncentracije v plazmi (C_{max}) dosežene po 2 do 3 urah in vsaj 73 % se absorbira po uporabi enega peroralnega odmerka. Sistemska izpostavljenost (AUC) pomalidomidu se zvišuje približno linearno in sorazmerno z odmerkom. Po večkratnem odmerjanju je razmerje kopičenja pomalidomida 27 do 31 % na AUC.

Sočasno dajanje z obrokom z visoko vsebnostjo maščob ali z visokokaloričnim obrokom upočasni hitrost absorpcije, zniža srednjo C_{max} v plazmi za približno 27 %, vendar ima minimalni učinek na splošni obseg absorpcije z 8 % znižanjem srednje AUC. Zato se lahko pomalidomid daje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Pomalidomid ima srednji navidezni volumen porazdelitve (V_d/F) med 62 in 138 l v stanju dinamičnega ravnovesja. Pomalidomid se porazdeli v spermi zdravih oseb v koncentraciji približno 67 % ravni plazme 4 ure po odmerku (približno t_{max}) po 4 dneh odmerjanja 2 mg enkrat na dan. Razpon vezave enantiomerov pomalidomida *in vitro* na beljakovine v plazmi pri človeku je med 12 % do 44 % in ni odvisen od koncentracije.

Biotransformacija

Pomalidomid je pri zdravih osebah, ki so prejele en peroralni odmerek [^{14}C]-pomalidomid (2 mg) *in vivo* glavna cirkulirajoča sestavina (približno 70 % radioaktivnosti v plazmi). Presnovki niso bili prisotni z > 10 % glede na izhodno ali skupno radioaktivnost v plazmi.

Prevladujoča presnovna pot izločene radioaktivnosti je hidroksilacija s sledečo glukuronidacijo ali hidroliza. *In vitro* sta bila encima CYP1A2 in CYP3A4 opredeljena kot primarna encima, ki sodelujeta v hidroksilaciji pomalidomida, ki jo posreduje encim CYP, z dodatnimi manjšimi prispevki encimov CYP2C19 in CYP2D6. *In vitro* je pomalidomid tudi substrat P-glikoproteina. Sočasno dajanje s ketokonazolom, ki je močan zaviralec encima CYP3A4/5 in P-gp, ali karbamazepinom, ki je močan induktor CYP3A4/5, ni imelo klinično pomembnega učinka na izpostavljenost pomalidomidu. Sočasno dajanje fluvoksamina, ki je močan zaviralec encima CYP1A2, s pomalidomidom v prisotnosti ketokonazola je povečalo srednjo izpostavljenost pomalidomidu za 107 % z 90 % intervalom zaupanja [91 % do 124 %] v primerjavi s pomalidomidom v kombinaciji s ketokonazolom. V drugi študiji, v kateri so ocenjevali prispevek zaviralca CYP1A2 samega k spremembam presnove, je sočasno dajanje fluvoksamina samega s pomalidomidom zvečalo srednjo izpostavljenost pomalidomidu za 125 % z 90 % intervalom zaupanja [98 % do 157 %] v primerjavi s pomalidomidom samim. Pri sočasnem dajanju močnih zaviralcev encima CYP1A2 (npr. ciprofloksacin, enoksacin in fluvoksamin) s pomalidomidom zmanjšajte odmerek pomalidomida za 50 %. Uporaba pomalidomida pri kadilcih, pri čemer je znano, da kajenje tobaka inducira izoobliko CYP1A2, ni klinično pomembno vplivalo na izpostavljenost pomalidomidu v primerjavi s to izpostavljenostjo pri nekadilcih.

Na podlagi podatkov *in vitro* pomalidomid ni zaviralec ali spodbujevalec izoenzimov citokroma P-450 in ne zavira nobenega od prenašalcev zdravil, ki so jih proučevali. Klinično pomembnega medsebojnega delovanja med zdravili se ne pričakuje, ko se pomalidomid daje sočasno s substrati teh poti.

Izločanje

Pomalidomid se izloča z mediano razpolovnega časa v plazmi približno 9,5 ur pri zdravih osebah in približno 7,5 ur pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom. Pomalidomid ima povprečen skupni telesni očistek (CL/F) približno 7–10 l/uro.

Po enem peroralnem dajanju [^{14}C]-pomalidomida (2 mg) zdravim osebam se je v urinu izločilo približno 73 % in v blatu približno 15 % radioaktivnega odmerka, s približno 2 % odmerjenega radiokarbonskega pomalidomida v seču in 8 % kot pomalidomida v blatu.

Pomalidomid se pred izločanjem izčrpno presnovi, presnovki pa se izločijo pretežno v urinu. Trije prevladujoči presnovki v urinu (nastanejo s hidrolizo ali hidroksilacijo, ki ji sledi glukuronidacija) predstavljajo 23 % oz. 17 % oz. 12 % odmerka v urinu.

Od CYP odvisni presnovki predstavljajo približno 43 % skupne izločene radioaktivnosti, hidrolitični presnovki, ki niso odvisni od CYP, predstavljajo 25 %, nespremenjenega pomalidomida pa se izloči 10 % (2 % v urinu in 8 % v blatu).

Populacijska farmakokinetika (FK)

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike, z uporabo dvoprostornega modela, so imele zdrave osebe in bolniki z DP primerljiv navidezni očistek (CL/F) in navidezni centralni volumen porazdelitve (V_2/F). V perifernih tkivih so pomalidomid najraje privzemali tumorji z navideznim perifernim porazdelitvenim očistkom (Q/F) in navideznim perifernim volumnom porazdelitve (V_3/F), ki sta bila 3,7-krat oziroma 8-krat večja kot pri zdravih osebah.

Pediatrična populacija

Podatki o dajanju pomalidomida pediatričnim bolnikom (< 18 let starosti) niso na voljo.

Starejši ljudje

Na podlagi analiz populacijske farmakokinetike pri zdravih preskušancih in bolnikih z diseminiranim plazmocitomom niso ugotovili pomembnega vpliva starosti (19-83 let) na peroralni očistek pomalidomida. V kliničnih študijah pri starejših bolnikih (> 65 let), izpostavljenih pomalidomidu, prilagoditev odmerka ni bila potrebna (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Populacijske farmakokinetične analize so pokazale, da pri bolnikih z okvaro ledvic (opredeljeno z očistkom kreatinina ali ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije [eGFR – estimated glomerular filtration rate]) farmakokinetični parametri pomalidomida niso bili bistveno spremenjeni v primerjavi z bolniki z normalno funkcijo ledvic ($CrCl \geq 60$ ml/minuto). Srednja normalizirana AUC izpostavljenost pomalidomidu je bila 98,2 % z 90% intervalom zaupanja [77,4 % do 120,6 %] pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic ($eGFR \geq 30$ do ≤ 45 ml/minuto/ $1,73$ m²) v primerjavi z bolniki z normalno funkcijo ledvic. Srednja normalizirana AUC izpostavljenost pomalidomidu je bila 100,2 % z 90% intervalom zaupanja [79,7 % do 127,0 %] pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, pri katerih hemodializa ni bila potrebna ($CrCl < 30$ ali $eGFR < 30$ ml/minuto/ $1,73$ m²) v primerjavi z bolniki z normalno funkcijo ledvic. Srednja normalizirana AUC izpostavljenost pomalidomidu se je zvečala za 35,8 % z 90% IZ [7,5 % do 70,0 %] pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, pri katerih je bila potrebna dializa ($CrCl < 30$ ml/minuto, pri katerem je bila potrebna dializa) v primerjavi z bolniki z normalno funkcijo ledvic. Srednje spremembe izpostavljenosti pomalidomidu v nobeni od teh skupin z okvaro ledvic niso tako velike, da bi bile potrebne prilagoditve odmerjanja.

Okvara jeter

Farmakokinetični parametri pri bolnikih z okvaro jeter (opredeljeno po Child-Pughovih kriterijih) so bili v primerjavi z zdravimi osebami nekoliko spremenjeni. Pri bolnikih z blago okvaro jeter se je v primerjavi z zdravimi osebami srednja izpostavljenost pomalidomidu zvečala za 51 % z 90 % intervalom zaupanja [9 % do 110 %]. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter se je v primerjavi z zdravimi osebami srednja izpostavljenost pomalidomidu zvečala za 58 % z 90 % intervalom zaupanja [13 % do 119 %]. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se je v primerjavi z zdravimi osebami srednja izpostavljenost pomalidomidu zvečala za 72 % z 90 % intervalom zaupanja [24 % do 138 %]. Srednja zvečanja izpostavljenosti pomalidomidu v skupinah s temi okvarami niso bila tako velika, da bi bile potrebne prilagoditve sheme ali odmerka (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke študije pri ponavljajočem odmerku

Podgane so kronično 6-mesečno dajanje pomalidomida v odmerkih 50, 250 in 1.000 mg/kg/dan dobro prenašale. Pri odmerkih do 1.000 mg/kg/dan (175-kratnik izpostavljenosti glede na 4 mg klinični odmerek) niso prišli do neželenih izsledkov.

Pri opicah so pomalidomid ocenjevali v do 9 mesecev trajajočih študijah s ponavljajočim odmerkom. V teh študijah so bile opice bolj občutljive na učinke pomalidomida kot podgane. Primarne toksičnosti, ki so jih opazili pri opicah, so bile povezane s hematopoetskim/limforetikularnim sistemom. V 9-mesečni študiji pri opicah z odmerki 0,05, 0,1 in 1 mg/kg/dan so opazili obolevnost in zgodnjo evtanazijo 6 živali pri odmerku 1 mg/kg/dan, kar so pripisali imunosupresivnim učinkom (stafilokokne okužbe, znižanje limfocitov v periferni krvi, kronično vnetje debelega črevesa, histološko limfoidno izčrpavanje in hipocelularnost kostnega mozga) pri visoki izpostavljenosti pomalidomidu (15-kratnik izpostavljenosti glede na 4 mg klinični odmerek). Ti imunosupresivni učinki so povzročili zgodnjo evtanazijo 4 opic zaradi slabega zdravja (vodeno blato, neješčost, manjše uživanje hrane in izguba telesne mase); histopatološka ocena teh živali je pokazala kronično vnetje debelega črevesa in atrofijo črevesnih resic tankega črevesa. Stafilokokno okužbo so opazili pri 4 opicah; 3 med njimi so se odzvale na zdravljenje z antibiotikom, 1 pa je umrla brez zdravljenja. Poleg tega so izsledki, ki so kazali na akutno mielogeno levkemijo, povzročili evtanazijo 1 opice; klinična opazovanja in klinična patologija in/ali spremembe kostnega mozga, ki so jih pri tej živali opazili, so kazali na imunosupresijo. Pri odmerku 1 mg/kg/dan so opazili tudi minimalno ali blago proliferacijo žolčevoda s povezanim zvišanjem ALP in GGT. Ocenitev živali, ki so okrevale, je pokazala, da so bili vsi izsledki, povezani z zdravljenjem, reverzibilni v 8 tednih od prenehanja odmerjanja, razen proliferacije intrahepatičnega žolčevoda, kar so opazili pri 1 živali v skupini z odmerkom 1 mg/kg/dan. Raven brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL, *No Observed Adverse Effect Level*) je bila 0,1 mg/kg/dan (0,5-kratnik izpostavljenosti glede na 4 mg klinični odmerek).

Genotoksičnost/kancerogenost

Pomalidomid v preskusih mutagenosti pri bakterijah in sesalcih ni bil mutagen in ni spodbudil kromosomske aberacije v limfocitih periferne krvi pri ljudeh ali nastajanja mikronukleusov v polikromatskih eritrocitih v kostnem mozgu podgan, ki so jim dajali odmerke do 2.000 mg/kg/dan. Študij kancerogenosti niso izvajali.

Plodnost in zgodnji razvoj zarodka

V študiji plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka pri podganah so pomalidomid dajali samcem in samicam v odmerkih 25, 250 in 1.000 mg/kg/dan. Pregled v maternici na 13. dan gestacije je pokazal zmanjšano število zarodkov, sposobnih preživetja, in višjo izgubo po ugnezditvi pri vseh ravneh odmerkov. Zato je bila NOAEL za te opazovane učinke < 25 mg/kg/dan (AUC_{24h} je bila 39.960 ng•h/ml (nanogram•ura/mililitri) pri tem najnižjem testiranem odmerku, razmerje izpostavljenosti pa je bilo 99-kratnik glede na 4 mg klinični odmerek). Pri parjenju zdravljenih samcev v tej študiji z nezdravljenimi samicami so bili vsi parametri v maternici primerljivi s kontrolami. Na podlagi teh rezultatov so opazovane učinke pripisali zdravljenju samic.

Razvoj zarodka/plodu

Ugotovili so, da je pomalidomid teratogen pri podganah in kuncih, če se daje v obdobju glavne organogeneze. V študiji embriofetalne razvojne toksičnosti pri podganah so ugotovili deformacije kot npr. odsotnost sečnega mehurja, odsotnost ščitnice in združitve ter nepravilnosti ledvenih in prsnih elementov hrbtenice (osrednji in/ali nevralni lok) pri vseh ravneh odmerkov (25, 250 in 1.000 mg/kg/dan).

V tej študiji niso opazili toksičnosti za mater. Zato je bila NOAEL za mater 1.000 mg/kg/dan in NOAEL za razvojno toksičnost < 25 mg/kg/dan (AUC_{24h} je bila 34.340 ng•h/ml na 17. dan gestacije pri tem najnižjem testiranem odmerku, razmerje izpostavljenosti pa je bilo 85-kratnik glede na 4 mg klinični odmerki). Pri kuncih so razponi odmerka pomalidomida od 10 do 250 mg/kg povzročili embriofetalne razvojne deformacije. Pri vseh odmerkih z močnim zvišanjem pri 250 mg/kg/dan so opazili zvišanje srčnih anomalij. Pri odmerkih 100 in 250 mg/kg/dan so opazili rahlo zvišanje izgube po ugnezditev in rahlo znižanje telesne mase zarodka. Pri odmerku 250 mg/kg/dan so deformacije zarodka vključevale anomalije udov (zviti in/ali obrnjeni sprednji in/ali zadnji udi, nepritrjeni ali odsotni prsti) in povezane deformacije okostja (neokostenela dlančnica, nepravilni prstni in dlančnica, odsotni prsti, neokostenela prstnica in kratka, neokostenela ali zvita golenica); zmerna razširitev lateralnega možganskega ventrikla; nenormalen položaj desne subklavijske arterije; odsoten vmesni pljučni lobus; nizka lega ledvic; spremenjena oblika jeter; nepopolna ali neokostenela medenica; zvišano povprečje odvečnih torakalnih reber in zmanjšano povprečje okostenelih nartov. Pri odmerkih 100 in 250 mg/kg/dan so opazili zmanjšano pridobivanje telesne mase matere, znatno znižanje trigliceridov in znatno znižanje absolutne in relativne mase vranice. NOAEL za mater je bila 10 mg/kg/dan in razvojna NOAEL < 10 mg/kg/dan (AUC_{24h} je bila 418 ng•h/ml na 19. dan gestacije pri tem najnižjem testiranem odmerku, kar je podobno kot pri 4 mg kliničnem odmerku).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

manitol (E421)
škrob, predgelirani
natrijev stearilfumarat

Ovojnica kapsule

Imnovid 1 mg trde kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)
rumeni železov oksid (E172)
belo in črno črnilo

Imnovid 2 mg trde kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)
rumeni železov oksid (E172)
eritrozin (E127)
belo črnilo

Imnovid 3 mg trde kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)
rumeni železov oksid (E172)
belo črnilo

Imnovid 4 mg trde kapsule

želatina

titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)
brilijantno modro FCF (E133)
belo črnilo

Tiskarsko črnilo

Imnovid 1 mg trde kapsule

belo črnilo

šelak
titanov dioksid (E171)
simetikon
propilenglikol (E1520)
amonijev hidroksid (E527)

črno črnilo

šelak
črni železov oksid (E172)
propilenglikol (E1520)
amonijev hidroksid (E527)

Imnovid 2 mg trde kapsule, Innovid 3 mg trde kapsule, Innovid 4 mg trde kapsule

belo črnilo

šelak
titanov dioksid (E171)
simetikon
propilenglikol (E1520)
amonijev hidroksid (E527)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kapsule so pakirane v pretisne omote iz polivinilklorida (PVC)/poliklorotrifluoroetilena (PCTFE)/aluminijeve folije.

Velikost pakiranja je 14 ali 21 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Kapsul ne odpirajte in ne drobite. Če pride prašek pomalidomida v stik s kožo, morate kožo takoj in temeljito sprati z milom in vodo. V primeru stika pomalidomida s sluznico jo morate temeljito sprati z obilico vode.

Neuporabljenno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. Po koncu zdravljenja neuporabljenno zdravilo vrnite farmacevtu.

7. IMEINIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Imnovid 1 mg trde kapsule

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

Imnovid 2 mg trde kapsule

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

Imnovid 3 mg trde kapsule

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

Imnovid 4 mg trde kapsule

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. avgust 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 11. julij 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHIEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 8 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet. Zatem jih mora predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP. Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

1. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora o podrobnostih sistema nadzorovane distribucije dogovoriti s pristojnimi nacionalnimi organi in izvajati ta program na nacionalni ravni, da tako zagotovi naslednje:

- pred prihodom zdravila na trg morajo vsi zdravniki, ki nameravajo predpisovati pomalidomid, in vsi farmacevti, ki bodo izdajali pomalidomid, prejeti Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce, kot je opisano spodaj;
- pred predpisovanjem (kjer je ustrezno in v dogovoru s pristojnim nacionalnim organom, pred izdajanjem) morajo vsi zdravstveni delavci, ki nameravajo predpisovati (in izdajati) pomalidomid, prejeti paket izobraževalnih gradiv za zdravnike, ki vsebuje naslednje:
 - paket izobraževalnih gradiv za zdravstvene delavce,

- izobraževalne brošure za bolnike,
 - kartice za bolnike,
 - povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC), navodilo za uporabo in označevanje.
2. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora izvajati program za preprečevanje nosečnosti (PPN) v vsaki državi članici. O podrobnostih PPN se je treba dogovoriti s pristojnimi nacionalnimi organi v vsaki državi članici in program uvesti pred prihodom zdravila na trg.
 3. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora s pristojnim nacionalnim organom v vsaki državi članici dogovoriti o končnem besedilu Neposrednega obvestila za zdravstvene delavce in vsebini paketa izobraževalnih gradiv za zdravnike in zagotoviti, da gradiva vsebujejo ključne elemente, kot so opisani spodaj.
 4. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora dogovoriti o izvajanju sistema kartic za bolnike v vsaki državi članici.

Ključni elementi, ki morajo biti vsebovani

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce (pred prihodom zdravila na trg)

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce naj sestoji iz dveh delov:

- osrednjega besedila, kot ga je odobril Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP)
- za državo značilnih zahtev, po dogovoru s pristojnim nacionalnim organom, glede:
 - distribucije zdravila,
 - zagotovitve izvajanja vseh ustreznih ukrepov pred izdajanjem pomalidomida.

Paket izobraževalnih gradiv za zdravstvene delavce

Paket izobraževalnih gradiv za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje elemente:

- povzetek podatkov o pomalidomidu in indikaciji, za katero je odobren;
- najdaljši obdobje predpisanega zdravljenja:
 - 4 tedne za ženske v rodni dobi,
 - 12 tednov za moške in ženske, ki niso v rodni dobi,
- potrebo po izogibanju fetalni izpostavljenosti zaradi teratogenosti pomalidomida pri živalih in pričakovanega teratogenega učinka pomalidomida na človeka;
- obveznosti, ki jih morajo zdravstveni delavci upoštevati pri predpisovanju pomalidomida:
 - potrebo po obsežnem posvetu in svetovanju bolnikom,
 - bolniki morajo biti sposobni upoštevati zahteve za varno uporabo pomalidomida,
 - bolnikom je treba izročiti ustrezno izobraževalno brošuro in kartico za bolnika;
- varnostne nasvete, primerne za vse bolnike:
 - opis ter obvladovanje trombocitopenije, vključno s stopnjo incidence v kliničnih študijah,
 - opis in obvladovanje srčnega popuščanja,
 - odstranjevanje odvečnega zdravila,
 - lokalne, za državo značilne dogovore glede predpisovanja in izdajanja pomalidomida.
- opis PPN in razvrstitev bolnikov po spolu in zmožnosti zanositve:
 - algoritem za izvajanje PPN,
 - opredelitev žensk v rodni dobi (ŽRD) in ukrepov, ki jih mora zdravnik izvajati v primeru negotovosti.
- varnostne nasvete za ženske v rodni dobi:
 - potrebo po izogibanju fetalni izpostavljenosti,
 - opis PPN,
 - potrebo po zanesljivi kontracepciji (tudi, če ima ženska amenorejo) in opredelitev zanesljive kontracepcije,
 - režim testov nosečnosti,
 - svetovanje o ustreznih testih,
 - pred začetkom zdravljenja,

- med zdravljenjem, glede na kontracepcijsko metodo,
 - po končanem zdravljenju,
 - potrebo po takojšnji prekinitvi zdravljenja s pomalidomidom pri sumu na nosečnost,
 - potrebo po takojšnjem obveščanju zdravnika, ki je zdravilo predpisal, v primeru suma na nosečnost.
- varnostne nasvete za moške:
 - potrebo po izogibanju fetalni izpostavljenosti,
 - potrebo po uporabi kondomov, če je spolna partnerica noseča ali ŽRD in ne uporablja kontracepcije (tudi, če je moški imel vazektomijo)
 - med zdravljenjem s pomalidomidom,
 - še en teden po zadnjem odmerku;
 - da ne sme darovati semena ali sperme med zdravljenjem (vključno s prekinitvami odmerjanja) in še 7 dni po končanem zdravljenju s pomalidomidom;
 - da mora v primeru zanositve partnerice, medtem ko bolnik jemlje pomalidomid ali kmalu po prenehanju jemanja pomalidomida, takoj obvestiti zdravnika, ki je zdravilo predpisal.
- zahteve v primeru nosečnosti:
 - navodila za takojšnjo prekinitvev zdravljenja s pomalidomidom v primeru suma na nosečnost pri bolnicah,
 - potrebo po napotitvi k zdravniku specialistu za teratologijo ali z izkušnjami na področju teratologije in njeni diagnostiki zaradi ocene in svetovanja,
 - kontaktne podatke za poročanje kakršnegakoli suma na nosečnost,
 - obrazec za poročanje o nosečnosti.
- obrazec potrditve bolnika, ki zagotavlja, da so bili bolniki deležni ustreznega svetovanja o zdravljenju, kontracepcijskih metodah in preprečevanju nosečnosti, ki ustreza spolu in statusu zmožnosti zanositve,
- obrazce za poročanje o neželenih učinkih.

Izobraževalne brošure za bolnike

Izobraževalne brošure za bolnike morajo biti treh vrst:

- brošure za ženske v rodni dobi in njihove partnerje,
- brošure za ženske, ki niso v rodni dobi,
- brošure za moške bolnike.

Vse brošure za bolnike morajo vsebovati naslednje elemente:

- opozorilo, da je pomalidomid teratogen pri živalih in se pričakuje teratogenost pri človeku;
- da pomalidomid lahko povzroča trombocitopenijo; potrebne so redne krvne preiskave;
- opis kartice za bolnika in razlago, zakaj je potrebna;
- napotke za odstranjevanje odvečnega zdravila;
- smernice za ravnanje z pomalidomidom za bolnike, skrbnike in družinske člane;
- nacionalne in druge ustrezne dogovore glede predpisovanja in izdajanja pomalidomida;
- opozorilo, da bolnik ne sme dajati pomalidomida nobeni drugi osebi;
- opozorilo, da bolnik ne sme darovati krvi med zdravljenjem (vključno s prekinitvami odmerjanja) in še 7 dni po končanem zdravljenju s pomalidomidom;
- opozorilo, da mora bolnik zdravniku poročati o kakršnihkoli neželenih učinkih.

V ustrezni brošuri je treba navesti tudi naslednje informacije:

V brošuri za bolnice v rodni dobi je treba navesti

- potrebo po izogibanju fetalni izpostavljenosti,
- opis PPN,
- potrebo po zanesljivi kontracepciji in opredelitev zanesljive kontracepcije,
- režim testov nosečnosti
 - pred začetkom zdravljenja,

- med zdravljenjem (vključno s prekinitvami odmerjanja) vsaj vsake 4 tedne, razen v primeru potrjene sterilizacije jajcevodov,
- po končanem zdravljenju;
- potrebo po takojšnji prekinitvi zdravljenja s pomalidomidom pri sumu na nosečnost,
- potrebo po takojšnjem obveščanju zdravnika pri sumu na nosečnost.

V brošuri za moške bolnike je treba navesti:

- potrebo po izogibanju fetalni izpostavljenosti,
- potrebo po uporabi kondomov, če je spolna partnerica noseča ali ŽRD in ne uporablja kontracepcije (tudi, če je moški imel vazektomijo)
 - med zdravljenjem s pomalidomidom (vključno s prekinitvami odmerjanja)
 - še 7 dni po zadnjem odmerku;
- opozorilo, da mora v primeru zanositve partnerice takoj obvestiti zdravnika, ki je zdravilo predpisal,
- opozorilo, da ne sme darovati semena ali sperme med zdravljenjem (vključno s prekinitvami odmerjanja) in še 7 dni po končanem zdravljenju s pomalidomidom.

Kartica za bolnika

Kartica za bolnika mora vsebovati naslednje elemente:

- potrditev, da je bil bolnik deležen ustreznega svetovanja,
- dokumentacijo o statusu zmožnosti zanositve,
- datume in rezultate testov nosečnosti.

• **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
<ul style="list-style-type: none"> • Voditi neintervencijski register bolnikov, zdravljenih s pomalidomidom zaradi recidivnega in refraktarnega diseminiranega plazmocitoma, po pridobitvi dovoljenja za promet, za spremljanje incidence neželenih učinkov zdravila v "resničnih situacijah" in za spremljanje izvajanja programa preprečevanja nosečnosti družbe Celgene, ter nadzorovanega sistema distribucije v posameznih državah, v dogovoru z ustreznim pristojnim nacionalnim organom (tj. spremljanje izpolnitve bolnikove kartice). 	Končno poročilo o klinični študiji: 31. avgust 2023
<ul style="list-style-type: none"> • Študija učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja za promet (PAES) MM-007: da se natančneje razišče učinkovitost pomalidomida v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom pri zdravljenju odraslih bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli vsaj eno predhodno shemo zdravljenja in je vključevala lenalidomid. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora predložiti končno analizo OS iz MM 007, odprte, randomizirane študije faze III. 	

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Imnovid 1 mg trde kapsule

pomalidomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 1 mg pomalidomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 trdih kapsul

21 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

OPOZORILO: Tveganje hudih prirojenih okvar. Ne uporabljajte med nosečnostjo ali dojenjem. Upoštevati morate program za preprečevanje nosečnosti za zdravilo Innovid.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo morate vrniti v lekarno.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/850/005 (velikost pakiranja 14 trdih kapsul)
EU/1/13/850/001 (velikost pakiranja 21 trdih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imnovid 1 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Imnovid 1 mg trde kapsule
pomalidomid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Celgene Europe B.V.

3. DATUM IZIEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Imnovid 2 mg trde kapsule

pomalidomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 2 mg pomalidomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 trdih kapsul

21 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

OPOZORILO: Tveganje hudih prirojenih okvar. Ne uporabljajte med nosečnostjo ali dojenjem. Upoštevati morate program za preprečevanje nosečnosti za zdravilo Innovid.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo morate vrniti v lekarno.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/850/006 (velikost pakiranja 14 trdih kapsul)
EU/1/13/850/002 (velikost pakiranja 21 trdih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imnovid 2 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Imnovid 2 mg trde kapsule
pomalidomid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Celgene Europe B.V.

3. DATUM IZIEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Imnovid 3 mg trde kapsule

pomalidomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 3 mg pomalidomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 trdih kapsul

21 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

OPOZORILO: Tveganje hudih prirojenih okvar. Ne uporabljajte med nosečnostjo ali dojenjem. Upoštevati morate program za preprečevanje nosečnosti za zdravilo Innovid.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo morate vrniti v lekarno.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/850/007 (velikost pakiranja 14 trdih kapsul)
EU/1/13/850/003 (velikost pakiranja 21 trdih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imnovid 3 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Imnovid 3 mg trde kapsule
pomalidomid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Celgene Europe B.V.

3. DATUM IZIEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Imnovid 4 mg trde kapsule

pomalidomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 4 mg pomalidomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 trdih kapsul

21 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

OPOZORILO: Tveganje hudih prirojenih okvar. Ne uporabljajte med nosečnostjo ali dojenjem. Upoštevati morate program za preprečevanje nosečnosti za zdravilo Innovid.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo morate vrniti v lekarno.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/850/008 (velikost pakiranja 14 trdih kapsul)
EU/1/13/850/004 (velikost pakiranja 21 trdih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imnovid 4 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Imnovid 4 mg trde kapsule
pomalidomid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Celgene Europe B.V.

3. DATUM IZIEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Imnovid 1 mg trde kapsule
Imnovid 2 mg trde kapsule
Imnovid 3 mg trde kapsule
Imnovid 4 mg trde kapsule
pomalidomid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pričakuje se, da bo zdravilo Imnovid povzročilo hude okvare pri nerojenem otroku in bi lahko povzročilo njegovo smrt.

Ne jemljite tega zdravila, če ste noseči ali lahko zanosite.

Upoštevati morate nasvete o kontracepciji, opisane v tem navodilu.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Imnovid in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Imnovid
3. Kako jemati zdravilo Imnovid
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Imnovid
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Imnovid in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Imnovid

Zdravilo Imnovid vsebuje učinkovino, ki se imenuje "pomalidomid". To zdravilo je sorodno talidomidu in spada v skupino zdravil, ki vplivajo na delovanje imunskega sistema (naravna obramba telesa).

Za kaj uporabljamo zdravilo Imnovid

Zdravilo Imnovid se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z vrsto raka, ki ga imenujemo "diseminirani plazmocitom".

Zdravilo Imnovid se uporablja bodisi z:

- **dvema drugima zdraviloma** – imenujeta se 'bortezomib' (vrsta kemoterapevtskega zdravila) in 'deksametazon' (protivnetno zdravilo) - pri ljudeh, ki so že imeli vsaj eno drugo zdravljenje – vključno z lenalidomidom,

ali

- **enim drugim zdravilom** – imenuje se 'deksametazon' –pri ljudeh, pri katerih se je plazmocitom poslabšal kljub temu, da so že bili vsaj dvakrat zdravljeni, vključno z zdraviloma lenalidomid in bortezumib.

Kaj je diseminirani plazmocitom?

Diseminirani plazmocitom je vrsta raka, ki prizadene določeno vrsto belih krvnih celic (imenovanih "plazmatke"). Te celice začnejo nenadzorovano rasti in se kopičiti v kostnem mozgu. To poškoduje kosti in ledvice.

Diseminirani plazmocitom na splošno ni ozdravljiv. Vendar lahko zdravljenje zmanjša znake in simptome bolezni ali povzroči, da za nekaj časa izginejo. Pojav takega stanja se imenuje "odziv".

Kako zdravilo Imnovid deluje

Zdravilo Imnovid deluje na več različnih načinov:

- ustavi razvoj plazmocitomskih celic,
- spodbuja imunski sistem, da napada rakave celice,
- ustavi nastajanje krvnih žil, ki preskrbujejo rakave celice.

Koristni učinki uporabe zdravila Imnovid z bortezumibom in deksametazonom

Ko se zdravilo Imnovid uporablja skupaj z bortezumibom in deksametazonom pri ljudeh, ki so že imeli vsaj eno drugo zdravljenje, lahko ustavi slabšanje diseminiranega plazmocitoma:

- Ko se zdravilo Imnovid uporablja skupaj z bortezumibom in deksametazonom, v povprečju prepreči ponovitev diseminiranega plazmocitoma za do 11 mesecev v primerjavi s 7 meseci pri bolnikih, ki uporabljajo samo bortezumib in deksametazon.

Koristni učinki uporabe zdravila Imnovid skupaj z deksametazonom

Ko se zdravilo Imnovid uporablja skupaj z deksametazonom pri ljudeh, ki so že imeli vsaj dve drugi zdravljenji, lahko ustavi poslabšanja diseminiranega plazmocitoma:

- Ko se zdravilo Imnovid uporablja skupaj z deksametazonom, v povprečju prepreči ponovitev diseminiranega plazmocitoma za do 4 mesece v primerjavi z 2 mesecema pri bolnikih, ki uporabljajo samo deksametazon.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Imnovid

Ne jemljite zdravila Imnovid:

- če ste noseči, ali mislite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev – ker se pričakuje, da je zdravilo Imnovid škodljivo za nerojenega otroka. (Moški in ženske, ki jemljejo to zdravilo, morajo prebrati poglavje "Nosečnost, kontracepcija in dojenje – informacije za ženske in moške" v nadaljevanju);
- če lahko zanosite, razen če upoštevate nujne ukrepe za preprečevanje nosečnosti (glejte "Nosečnost, kontracepcija in dojenje – informacije za ženske in moške"); če lahko zanosite, bo zdravnik ob vsakem receptu preveril, ali upoštevate nujne ukrepe, in bo priložil potrdilo;
- če ste alergični na pomalidomid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če mislite, da ste alergični, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste negotovi, ali kateri od zgornjih pogojev velja za vas, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete zdravilo Imnovid.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Imnovid se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- ste kadar koli v preteklosti imeli krvne strdke. Med zdravljenjem z zdravilom Imnovid je tveganje za pojav krvnih strdkov v venah in arterijah večje. Vaš zdravnik vam lahko priporoča

• dodatno zdravljenje (npr. varfarin) ali nižje odmerke zdravila Imnovid, da zmanjša možnost nastanka krvnih strdkov;

- ste kadar koli imeli alergijsko reakcijo, na primer izpuščaj, srbenje, oteklino, občutek vrtoglavice ali oteženo dihanje, medtem ko ste jemali sorodni zdravili, ki se imenujeta 'talidomid' ali 'lenalidomid';
- ste imeli srčni napad, imate popuščanje srca, imate težave z dihanjem ali če kadite, imate visok krvni tlak ali visoke ravni holesterola;
- imate veliko skupno tumorsko maso po vsem telesu, vključno v kostnem mozgu. To lahko povzroči razkroj tumorjev in posledično neobičajno visoke ravni kemikalij v krvi, ki lahko povzročijo ledvično odpoved. Morda boste imeli neenakomeren srčni utrip. To stanje se imenuje sindrom tumorske lize;
- imate ali ste imeli nevropatijo (okvaro živcev, ki povzroča ščemenje ali bolečine v rokah ali nogah);
- imate ali ste kdaj imeli okužbo s hepatitisom B. Zdravljenje z zdravilom Imnovid lahko pri bolnikih, ki so nosilci virusa, povzroči ponovno aktivacijo virusa hepatitisa B in s tem ponovitev okužbe. Vaš zdravnik mora preveriti, ali ste kadar koli prej imeli okužbo s hepatitisom B.
- imate ali ste v preteklosti imeli kombinacijo katerih izmed naslednjih simptomov: izpuščaj na obrazu ali razširjen izpuščaj, pordelo kožo, močno povišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, povečane bezgavke (znake hude kožne reakcije, imenovane reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) ali sindrom preobčutljivosti za zdravilo, toksično epidermalno nekrolizo (TEN) ali Stevens-Johnsonov sindrom (SJS). Glejte tudi poglavje 4 "Možni neželeni učinki").

Pomembno je opomniti, da se lahko pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so zdravljeni s pomalidomidom, razvijejo dodatne vrste raka, zato mora zdravnik, ki zdravilo predpiše, skrbno oceniti koristi in tveganja.

Na koncu zdravljenja morate vse neporabljene kapsule vrniti farmacevtu.

Nosečnost, kontracepcija in dojenje – informacije za ženske in moške

Naslednje morate upoštevati, kot je navedeno v programu za preprečevanje nosečnosti za zdravilo Imnovid.

Ženske, ki jemljejo zdravilo Imnovid, ne smejo zanositi, moški, ki jemljejo zdravilo Imnovid, pa ne smejo zaploditi otroka. To je zato, ker se pričakuje, da bo zdravilo nerojenemu otroku škodovalo. Med jemanjem tega zdravila morate vi in vaš partner uporabljati zanesljivo metodo kontracepcije.

Ženske

Ne jemljite zdravila Imnovid, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev. To je zato, ker se pričakuje, da bo zdravilo nerojenemu otroku škodovalo. Pred začetkom zdravljenja povejte zdravniku, da lahko zanosite, tudi če mislite, da to ni verjetno.

Če lahko zanosite:

- morate vsaj 4 tedne pred začetkom zdravljenja, ves čas jemanja zdravila in vsaj 4 tedne po koncu zdravljenja uporabljati zanesljivo kontracepcijsko metodo. O ustrezni kontracepcijski metodi se posvetujte z zdravnikom;
- bo zdravnik vsakič, ko vam predpiše zdravilo, preveril, da razumete potrebne ukrepe za preprečevanje nosečnosti;
- bo zdravnik pred vsakim zdravljenjem, vsaj vsake 4 tedne med zdravljenjem in vsaj 4 tedne po koncu zdravljenja naročil test nosečnosti.

Če kljub preprečevalnim ukrepom zanosite:

- se morate takoj prenehati zdraviti in se posvetovati s svojim zdravnikom.

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo Imnovid prehaja v materino mleko. Povejte zdravniku, če dojite ali nameravate dojiti. Vaš zdravnik vam bo svetoval, ali naj z dojenjem prenehate ali nadaljujete.

Moški

Zdravilo Imnovid prehaja v spermo pri ljudeh.

- Če je vaša partnerica noseča ali lahko zanosi, morate uporabljati kondome ves čas jemanja zdravila in še 7 dni po koncu zdravljenja.
- Če vaša partnerica zanosi, medtem ko jemljete zdravilo Imnovid, to takoj povejte zdravniku. Tudi vaša partnerica mora o tem takoj obvestiti svojega zdravnika.

Med zdravljenjem in še 7 dni po koncu zdravljenja ne smete darovati semena ali sperme.

Darovanje krvi in krvne preiskave

Med zdravljenjem in še 7 dni po koncu zdravljenja ne smete darovati krvi.

Pred zdravljenjem z zdravilom Imnovid in med njim boste imeli redne krvne preiskave. To je zato, ker lahko to zdravilo povzroči zmanjšanje števila krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužb (bele krvne celice) in števila krvnih celic, ki pomagajo pri zaustavljanju krvavitev (trombociti).

Zdravnik bo opravil krvno preiskavo:

- pred zdravljenjem,
- vsak teden v prvih 8 tednih zdravljenja,
- po tem pa najmanj enkrat mesečno, dokler jemljete zdravilo Imnovid.

Zdravnik lahko na podlagi rezultatov preiskav spremeni vaš odmerek zdravila Imnovid ali prekine zdravljenje. Odmerek lahko zdravnik spremeni ali prekine uporabo zdravila tudi zaradi vašega splošnega stanja.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Imnovid ni priporočeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Imnovid

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Imnovid lahko vpliva na način delovanja nekaterih drugih zdravil. Tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na način delovanja zdravila Imnovid.

Zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri še zlasti povejte, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- nekatere antimikotike, kot je ketokonazol,
- nekatere antibiotike (na primer ciprofloksacin, enoksacin),
- nekatere antidepresive, na primer fluvoksamin.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri ljudje so pri jemanju zdravila Imnovid utrujeni, omotični, omedlevajo, so zmedeni ali imajo zmanjšano pozornost. Če se vam to zgodi, ne vozite avtomobila in ne upravljajte orodja ali strojev.

Zdravilo Imnovid vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na kapsulo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Imnovid

Zdravilo Imnovid vam sme dati samo zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem diseminiranega plazmocitoma.

Pri jemanju zdravil vedno natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Kdaj morate jemati zdravilo Imnovid z drugimi zdravili

Zdravilo Imnovid z borteomibom in deksametazonom

- Za informacije o uporabi in učinkih borteomiba in deksametazona glejte navodila za njuno uporabo.
 - Zdravilo Imnovid, borteomib in deksametazon se jemljejo v 'ciklih zdravljenja'. Vsak cikel traja 21 dni (3 tedne).
 - Poglejte spodnjo preglednico in si oglejte, kaj morate vzeti ob vsakem dnevu 3-tedenskega cikla:
 - vsak dan pogledajte po razpredelnici navzdol in poiščite pravilni dan, da boste videli, katera zdravila morate vzeti;
 - nekatere dni boste vzeli vsa tri zdravila, nekatere dni samo dve zdravili ali eno zdravilo, nekatere dni pa sploh nobenega.
- **IMN:** Imnovid; **BOR:** borteomib; **deks:** deksametazon

1. do 8. cikel

Dan	Ime zdravila		
	IMN	BOR	deks
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√	√	√
5	√		√
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√	√	√
12	√		√
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

9. cikel in naprej

Dan	Ime zdravila		
	IMN	BOR	deks
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√		
5	√		
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√		
12	√		
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

- Po dokončanju vsakega 3-tedenskega cikla začnite z novim.

Zdravilo Imnovid samo z deksametazonom

- Za informacije o uporabi in učinkih deksametazona glejte navodila za njegovo uporabo.
- Zdravilo Imnovid in deksametazon se jemljeta v 'ciklih zdravljenja'. Vsak cikel traja 28 dni (4 tedne).
- Poglejte spodnjo preglednico in si oglejte, kaj morate vzeti ob vsakem dnevu 4-tedenskega cikla:
 - vsak dan pogledajte po razpredelnici navzdol in poiščite pravilni dan, da boste videli, kateri zdravili morate vzeti;
 - nekatere dni boste vzeli obe zdravili, nekatere dni samo eno zdravilo, nekatere dni pa sploh nobenega.

- **IMN:** Imnovid; **deks:** deksametazon

Dan	Ime zdravila	
	IMN	deks
1	√	√
2	√	
3	√	
4	√	
5	√	
6	√	
7	√	
8	√	√
9	√	
10	√	
11	√	
12	√	
13	√	
14	√	
15	√	√
16	√	
17	√	
18	√	
19	√	
20	√	
21	√	
22		√
23		
24		
25		
26		
27		
28		

- Po dokončanju vsakega 4-tedenskega cikla začnite z novim.

Koliko zdravila Imnovid vzeti z drugimi zdravili

Zdravilo Imnovid z borteomibom in deksametazonom

- Priporočeni začetni odmerek zdravila Imnovid je 4 mg na dan.
- Priporočeni začetni odmerek borteomiba bo določil vaš zdravnik na podlagi vaše telesne višine in telesne mase (1,3 mg/m² telesne površine).
- Priporočeni začetni odmerek deksametazona je 20 mg na dan. Če ste starejši od 75 let, pa je priporočeni začetni odmerek 10 mg na dan.

Zdravilo Imnovid samo z deksametazonom

- Priporočeni odmerek zdravila Imnovid je 4 mg enkrat na dan.
- Priporočeni začetni odmerek deksametazona je 40 mg na dan. Če ste starejši od 75 let, pa je priporočeni začetni odmerek 20 mg na dan.

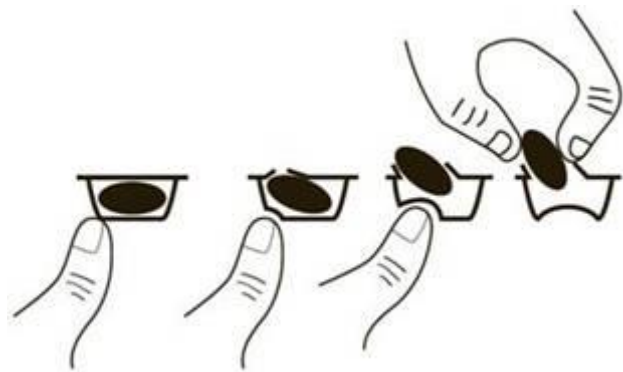
Zdravnik lahko zmanjša vaš odmerek zdravila Imnovid, borteomiba ali deksametazona ali ukine eno ali več teh zdravil na podlagi rezultatov vaših krvnih preiskav, splošnega stanja, drugih zdravil, ki jih mogoče jemljete (npr. ciprofloksacin, enoksacin in fluvoksamin), in če imate zaradi zdravljenja neželene učinke (posebno izpuščaj ali otekanje).

Če imate težave z jetri ali ledvicami, bo zdravnik skrbno preverjal vaše stanje, medtem ko jemljete to zdravilo.

Kako jemati zdravilo Imnovid

- Kapsul ne zdrobite, odprite ali žvečite. Če pride prašek pomalidomida v stik s kožo, kožo takoj in temeljito sperite z milom in vodo.
- Kapsule zaužijte cele, po možnosti z vodo.
- Kapsule se lahko jemljejo s hrano ali brez nje.
- Zdravilo Imnovid jemljite vsak dan približno ob istem času.

Kapsulo odstranite iz pretisnega omota tako, da pritisnete samo na en konec kapsule in jo s tem potisnete skozi folijo. Ne pritiskajte na osrednji del kapsule, ker bi jo s tem lahko prelomili.



Zdravnik vam bo svetoval, kako in kdaj jemljite zdravilo Imnovid, če imate težave z ledvicami in vas zdravijo z dializo.

Trajanje zdravljenja z zdravilom Imnovid

S cikli zdravljenja nadaljujte, dokler vam zdravnik ne pove, da prenehajte.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Imnovid, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Imnovid, kot bi smeli, se pogovorite z zdravnikom ali pojdite takoj v bolnišnico. Škatlo zdravila vzemite s seboj.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Imnovid

Če ste pozabili vzeti zdravilo Imnovid na tisti dan, ko bi morali, vzemite naslednjo kapsulo naslednji dan kot običajno. Ne povečajte števila kapsul, da bi nadomestili kapsulo zdravila Imnovid, ki ste jo prejšnji dan izpustili.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Takoj prenehajte jemati zdravilo Imnovid in pojdite takoj k zdravniku, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov – morda potrebujete nujno zdravniško pomoč:

- zvišana telesna temperatura, mrzlica, boleče grlo, kašelj, razjede v ustih ali drugi znaki okužbe (zaradi zmanjšane števila belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbam);
- krvavitve ali modrice brez razloga, vključno s krvavitvami iz nosu in iz črevesa ali želodca (zaradi učinka na krvne celice, imenovane trombociti);

- pospešeno dihanje, pospešen srčni utrip, zvišana telesna temperatura in mrzlica, izločanje zelo malo ali nič urina, navzea in bruhanje, zmedenost, nezavest (zaradi okužbe krvi, ki se imenuje sepsa ali septični šok);
- močna, trdovratna ali krvava driska (lahko z bolečinami v želodcu ali zvišano telesno temperaturo), ki jo povzročajo bakterije, ki se imenujejo *Clostridium difficile*;
- bolečine v prsnem košu ali bolečine oz. otekline v nogah, zlasti v spodnjih delih nog oz. mečih (zaradi krvnih strdkov);
- zasoplost (zaradi hude okužbe v prsih, vnetja pljuč, srčnega popuščanja ali krvnega strdka);
- otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela, ki lahko povzroči težave z dihanjem (zaradi hude vrste alergijske reakcije, imenovane angioedem);
- Nekatero vrsto kožnega raka (ploščatocelični karcinom in bazalnocelični karcinom), ki lahko povzročijo spremembe videza kože ali rašče na koži. Če opazite kakršne koli spremembe na koži, medtem ko jemljete zdravilo Imnovid, to čimprej povejte zdravniku;
- Ponovitev okužbe z virusom hepatitisa B, ki lahko povzroči porumenitev kože in oči, temno rjavo obarvan urin, bolečine v desni strani trebuha, zvišano telesno temperaturo, občutek slabosti (navzeo) ali bruhanje. Če opazite katerega od teh simptomov, nemudoma obvestite zdravnika.

Takoj prenehajte jemati zdravilo Imnovid in pojdite k zdravniku, če opazite kakega od zgoraj navedenih resnih neželenih učinkov – mogoče bo potrebno nujno medicinsko zdravljenje.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zasoplost (dispnea),
- okužbe pljuč (pljučnica in bronhitis),
- okužbe nosu, obnosnih votlin (sinusov) in žrela, ki jih povzročijo bakterije ali virusi,
- zmanjšanje števila rdečih krvničk, ki lahko povzroči anemijo, ki privede do utrujenosti in šibkosti,
- znižana raven kalija v krvi (hipokaliemija), ki lahko povzroči šibkost, mišične krče, bolečine v mišicah, palpitacije, mravljinčenje in odrevenelost, dispneo, spremembe razpoloženja,
- zvišana raven sladkorja v krvi,
- izguba teka,
- zaprtje, driska ali slabost s siljenjem na bruhanje,
- bruhanje,
- izguba energije,
- nespečnost,
- omotica, tresenje,
- mišični spazmi, mišična šibkost,
- bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu,
- odrevenelost, mravljinčenje ali pekoč občutek na koži, bolečine v dlaneh ali stopalih (periferna senzorična nevropatija),
- oteklost telesa, vključno z otekanjem rok in nog.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- padci,
- krvavitve znotraj lobanje,
- zmanjšana zmožnost gibanja ali občutkov (senzacij) v dlaneh, zgornjih udih, stopalih in spodnjih udih zaradi okvar živcev (periferna senzomotorična nevropatija),
- odrevenelost, srbenje in občutek mravljinčenja v koži (parestezije),
- občutek vrtenja v glavi, zaradi katerega težko stojite in se normalno premikate,
- otekanje, ki ga povzroča tekočina,
- koprivnica (urtikarija),
- izpuščaji,

- srbeča koža,
- pasovec (herpes zoster),
- hiter in nereden srčni utrip (atrijska fibrilacija),
- srčna kap (bolečina v prsih, ki se širi v roki, vrat, čeljust; občutek potenja in kratke sape, občutek slabosti ali bruhanje),
- bolečina v prsih, okužba v prsnem košu,
- zvišan krvni tlak,
- hkratno zmanjšanje števila rdečih in belih krvnih celic in trombocitov (pancitopenija), zaradi katere boste bolj nagnjeni h krvavitvam in podplutbam. Mogoče boste utrujeni in šibki in boste imeli kratko sapo in boste bolj dovzetni tudi za okužbe,
- zmanjšano število limfocitov (vrsta belih krvničk), ki ga pogosto povzroči okužba (limfopenija),
- nizka raven magnezija v krvi (hipomagneziemija), ki lahko povzroča utrujenost, splošno šibkost, mišične krče, razdražljivost in lahko povzroči nizko raven kalcija v krvi (hipokalcemija), ki lahko povzroči odrevenelost in/ali mravljinčenje dlani, stopal ali ustnic, mišične krče, mišično šibkost, vrtoglavost, zmedenost,
- nizko raven fosfatov v krvi (hipofosfatemija), ki lahko povzroča mišično šibkost in razdražljivost ali zmedenost,
- visoko raven kalcija v krvi (hiperkalcemija), ki lahko povzroči upočasnitev refleksov in oslabelelost skeletnih mišic,
- visoke ravni kalija v krvi, ki lahko povzročijo nenormalni srčni ritem,
- nizke ravni natrija v krvi, ki lahko povzročijo utrujenost in zmedenost, trzanje mišic, konvulzije (epileptične napade) ali komo,
- visoke ravni sečne kisline v krvi, ki lahko povzročijo obliko artritisa, ki se imenuje protin,
- nizek krvni tlak, ki lahko povzroči omotico ali omedlevico,
- gripi podobni simptomi (influenca),
- vnetja ali suha usta,
- spremenjeno okušanje,
- bolečine v trebuhu, napihnjenost trebuha,
- občutek zmedenosti,
- občutek potrtosti (depresivno razpoloženje),
- izguba zavesti, omedlevica,
- zamotnitev očesne leče (katarakta),
- okvare ledvic,
- nezmožnost odvajanja urina,
- nenormalni rezultati jetrnih testov,
- okužbe sečil, ki lahko povzročijo pekoč občutek pri odvajanju urina ali potrebo po pogostnejšem odvajanju urina,
- bolečina v medenici,
- izguba telesne mase.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- možganska kap,
- vnetje jeter (hepatitis), ki lahko povzroči srbenje kože, rumeno obarvanje kože in beločnice oči (zlatenica), svetlo obarvano blato, temno obarvan urin in bolečine v trebuhu;
- razgradnja rakavih celic, ki ima za posledico sproščanje toksičnih spojin v krvni obtok (sindrom tumorske lize). To lahko povzroči težave z ledvicami.

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura, povečane bezgavke in vključenost drugih telesnih organov (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, znana tudi kot DRESS ali sindrom preobčutljivosti za zdravilo, toksična epidermalna nekroliza ali Stevens-Johnsonov sindrom). Če se vam pojavijo ti simptomi, prenehajte uporabljati pomalidomid in se takoj posvetujte z zdravnikom oziroma poiščite zdravniško pomoč. Glejte tudi poglavje 2.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Imnovid

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte zdravila Imnovid, če opazite, da je bila ovojnina poškodovana ali kaže znake zlorabe.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Ob koncu zdravljenja morate neuporabljeno zdravilo vrniti farmacevtu. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Imnovid

- Zdravilna učinkovina je pomalidomid.
- Druge sestavine zdravila so manitol (E421), škrob, predgelirani, in natrijev stearilfumarat.

Imnovid 1 mg trda kapsula:

- Ena kapsula vsebuje 1 mg pomalidomida.
- Ovojnica kapsule vsebuje: želatino, titanov dioksid (E171), indigotin (E132), rumeni železov oksid (E172) ter belo in črno črnilo;
- Tiskarsko črnilo vsebuje: šelak, titanov dioksid (E171), simetikon, propilenglikol (E1520) in amonijev hidroksid (E527) (belo črnilo) in šelak, črni železov oksid (E172), propilenglikol (E1520) in amonijev hidroksid (E527) (črno črnilo).

Imnovid 2 mg trda kapsula:

- Ena kapsula vsebuje 2 mg pomalidomida.
- Ovojnica kapsule vsebuje: želatino, titanov dioksid (E171), indigotin (E132), rumeni železov oksid (E172), eritrozin (E127) in belo črnilo.
- Tiskarsko črnilo vsebuje: belo črnilo - šelak, titanov dioksid (E171), simetikon, propilenglikol (E1520) in amonijev hidroksid (E527).

Imnovid 3 mg trda kapsula:

- Ena kapsula vsebuje 3 mg pomalidomida.
- Ovojnica kapsule vsebuje: želatino, titanov dioksid (E171), indigotin (E132), rumeni železov oksid (E172) in belo črnilo.
- Tiskarsko črnilo vsebuje: belo črnilo - šelak, titanov dioksid (E171), simetikon, propilenglikol (E1520) in amonijev hidroksid (E527).

Imnovid 4 mg trda kapsula:

- Ena kapsula vsebuje 4 mg pomalidomida.

- Ovojnica kapsule vsebuje: želatino, titanov dioksid (E171), indigotin (E132), briljantno modro FCF (E133) in belo črnilo.
- Tiskarsko črnilo vsebuje: belo črnilo - šelak, titanov dioksid (E171), simetikon, propilenglikol (E1520) in amonijev hidroksid (E527).

Izgled zdravila Imnovid in vsebina pakiranja

Imnovid 1 mg trde kapsule: temnomoder neprozoren pokrovček in rumeno neprozorno telo z napisom "POML 1 mg" na njih.

Imnovid 2 mg trde kapsule: temnomoder neprozoren pokrovček in oranžno neprozorno telo z napisom "POML 2 mg" na njih.

Imnovid 3 mg trde kapsule: temnomoder neprozoren pokrovček in zeleno neprozorno telo z napisom "POML 3 mg" na njih.

Imnovid 4 mg trde kapsule: temnomoder neprozoren pokrovček in modro neprozorno telo z napisom "POML 4 mg" na njih.

Vsako pakiranje vsebuje 14 ali 21 kapsul. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

PRILOGA IV

**SKLEPNE UGOTOVITVE O ODSTOPANJU ZAHTEVKU ZA ENOLETNO TRŽNO
ZAŠČITO KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **enoletni tržni zaščiti**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je pregledal podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, pri čemer je upošteval določbe člena 14(11) Uredbe (ES) št. 726/2004, in meni, da nova terapevtska indikacija prinaša pomembno klinično korist v primerjavi z obstoječimi terapijami, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.