

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pomalidomide Krka 1 mg kõvakapslid
Pomalidomide Krka 2 mg kõvakapslid
Pomalidomide Krka 3 mg kõvakapslid
Pomalidomide Krka 4 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pomalidomide Krka 1 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 1 mg pomalidomiidi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga kõvakapsel sisaldab 90,98 mg isomalti.

Pomalidomide Krka 2 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 2 mg pomalidomiidi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga kõvakapsel sisaldab 89,98 mg isomalti.

Pomalidomide Krka 3 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 3 mg pomalidomiidi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga kõvakapsel sisaldab 88,98 mg isomalti.

Pomalidomide Krka 4 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 4 mg pomalidomiidi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga kõvakapsel sisaldab 87,98 mg isomalti.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel)

Pomalidomide Krka 1 mg kõvakapslid

Želatiinist kõvakapslid, suurus 2. Kapsli pikkus: $17,3 \pm 0,5$ mm. Kapslikorpus on helekollane kuni pruunikaskollane ja sellel on must märgis „1“. Kapslikaas on sinine. Kapsel sisaldab helekollast kuni kollast pulbrit.

Pomalidomide Krka 2 mg kõvakapslid

Želatiinist kõvakapslid, suurus 2. Kapsli pikkus: $17,3 \pm 0,5$ mm. Kapslikorpus on oranž kuni pruunikasoranž ja sellel on valge märgis „2“. Kapslikaas on sinine. Kapsel sisaldab helekollast kuni kollast pulbrit.

Pomalidomide Krka 3 mg kõvakapslid

Želatiinist kõvakapslid, suurus 2. Kapsli pikkus: $17,3 \pm 0,5$ mm. Kapslikorpus on sinakasroheline ja sellel on valge märgis „3“. Kapslikaas on sinine. Kapsel sisaldab helekollast kuni kollast pulbrit.

Pomalidomide Krka 4 mg kõvakapslid

Želatiinist kõvakapslid, suurus 2. Kapsli pikkus: $17,3 \pm 0,5$ mm. Kapslikorpus on helesinine ja sellel on valge märgis „4“. Kapslikaas on sinine. Kapsel sisaldab helekollast kuni kollast pulbrit.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pomalidomide Krka kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga on näidustatud hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on eelnevalt kasutatud vähemalt üht lenalidomiidi sisaldavat raviskeemi.

Pomalidomide Krka kombinatsioonis deksametasooniga on näidustatud retsidiveerunud ja refraktaarse hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on eelnevalt kasutatud vähemalt kahte raviskeemi, sh nii lenalidomiidi kui ka bortesomiibi, ning kelle haigus on viimase ravi ajal progresseerunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima hulgimüeloomi ravis kogenud arsti järelevalve all.

Annustamise jätkamine või muutmine peab põhinema kliinilistel ja laboratoorsetel leidudel (vt lõik 4.4).

Annustamine

Pomalidomiid kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga

Pomalidomiidi soovitatav algannus on 4 mg, mis võetakse üks kord ööpäevas suu kaudu korduvate 21-päevaste ravitsükli 1. kuni 14. päeval.

Pomalidomiidi manustatakse kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga, nagu on näidatud tabelis 1.

Bortesomiibi soovitatav algannus on $1,3 \text{ mg/m}^2$ üks kord ööpäevas intravenoosselt või subkutaanselt tabelis 1 märgitud päevadel. Deksametasooni soovitatav annus on 20 mg, mis võetakse üks kord ööpäevas suu kaudu tabelis 1 märgitud päevadel.

Ravi pomalidomiidiga kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Tabel 1. Pomalidomiidi soovitatav annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga

1. kuni 8. ravitsükkel	(21-päevase ravitsükli) päev																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomiid (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortesomiib ($1,3 \text{ mg/m}^2$)	•			•				•			•										
Deksametasoon (20 mg)*	•	•		•	•			•	•		•	•									

Alates 9. ravitsüklist	(21-päevase ravitsükli) päev																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomiid (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortesomiib (1,3 mg/m ²)	•							•													
Deksametasoon (20 mg)*	•	•						•	•												

* Patsiendid vanuses > 75 aastat: vt „Patsientide erirühmad“.

Pomalidomiidi annuse muutmine või ravi katkestamine

Pomalidomiidi uue ravitsükli alustamiseks peab neutrofiilide arv olema $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $\geq 50 \times 10^9/l$.

Juhised manustamise katkestamiseks või annuse vähendamiseks pomalidomiidiga seotud kõrvaltoimete tekkimisel on tabelis 2 ja annusetasemed on määratletud allpool tabelis 3.

Tabel 2. Juhised pomalidomiidi annuse muutmiseks^o

Toksilisus	Annuse muutmine
<u>Neutropeenia*</u> ANC** < $0,5 \times 10^9/l$ või feбриilne neutropeenia (palavik $\geq 38,5$ °C ja ANC < $1 \times 10^9/l$)	Katkestada ravi pomalidomiidiga ravitsükli lõpuni. Jälgida täielikku verepilti üks kord nädalas.
ANC taastumine tasemeni $\geq 1 \times 10^9/l$	Jätkata ravi pomalidomiidiga eelnevast ühe taseme võrra väiksema annusega.
Iga järgmise languse korral < $0,5 \times 10^9/l$	Katkestada ravi pomalidomiidiga.
ANC taastumine tasemeni $\geq 1 \times 10^9/l$	Jätkata ravi pomalidomiidiga eelnevast ühe taseme võrra väiksema annusega.
<u>Trombotsütopeenia</u> Trombotsüütide arv < $25 \times 10^9/l$	Katkestada ravi pomalidomiidiga ravitsükli lõpuni. Jälgida täielikku verepilti üks kord nädalas.
Trombotsüütide arvu taastumine väärtuseni $\geq 50 \times 10^9/l$	Jätkata ravi pomalidomiidiga eelnevast ühe taseme võrra väiksema annusega.
Iga järgmise languse korral < $25 \times 10^9/l$	Katkestada ravi pomalidomiidiga.
Trombotsüütide arvu taastumine väärtuseni $\geq 50 \times 10^9/l$	Jätkata ravi pomalidomiidiga eelnevast ühe taseme võrra väiksema annusega.
<u>Lööve</u> Lööve = 2...3. aste	Kaaluda manustamise katkestamist või ravi lõpetamist pomalidomiidiga.
Lööve = 4. aste või villiline (sh angioödeem, anafülaktiline reaktsioon, eksfoliatiivne või bulloosne lööve või Stevensi-Johnsoni sündroomi, toksilise epidermaalse nekrolüüsi või eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni (DRESS-sündroom) kahtlusel.	Lõpetada ravi alatiseks (vt lõik 4.4).
<u>Muu</u> Muud pomalidomiidiga seotud ≥ 3 . astme kõrvaltoimed	Katkestada ravi pomalidomiidiga ravitsükli lõpuni. Jätkata järgmises ravitsükli eelnevast ühe taseme võrra väiksema annusega (kõrvaltoime peab olema enne manustamise taas alustamist kadunud või vähenenud ≤ 2 . astmeni).

^o Selles tabelis esitatud juhised annuse muutmiseks on kohaldatavad pomalidomiidile kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga ja pomalidomiidile kombinatsioonis deksametasooniga.

* Neutropeenia korral peab arst kaaluma kasvufaktorite kasutamist.

**ANC – neutrofiilide absoluutarv.

Tabel 3. Pomalidomiidi annuse vähendamine[∞]

Annusetase	Pomalidomiidi suukaudne annus
Algannus	4 mg
Annusetase -1	3 mg
Annusetase -2	2 mg
Annusetase -3	1 mg

[∞] Annuse vähendamine selles tabelis on kohaldatav pomalidomiidile kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga ning pomalidomiidile kombinatsioonis deksametasooniga.

Kui kõrvaltoime tekib ka pärast annuse vähendamist tasemeni 1 mg, tuleb ravi lõpetada.

Tugevad CYP1A2 inhibiitorid

CYP1A2 tugevate inhibiitorite (nt tsiprofloksatsiini, enoksatsiini ja fluvoksamiini) manustamisel koos pomalidomiidiga tuleb pomalidomiidi annust vähendada 50% võrra (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Bortesomiibi annuse muutmine või ravi katkestamine

Juhiseid manustamise katkestamiseks või annuse vähendamiseks bortesomiibiga seotud kõrvaltoimete korral peavad arstid lugema bortesomiibi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Deksametasooni annuse muutmine või ravi katkestamine

Juhised manustamise katkestamiseks või annuse vähendamiseks väikeses annuses deksametasooniga seotud kõrvaltoimete korral on allpool tabelites 4 ja 5. Arst peab siiski otsuse manustamise katkestamise või taaslustamise kohta tegema lähtuvalt ravimi omaduste kokkuvõttest.

Tabel 4. Deksametasooni annuse muutmise juhised

Toksilisus	Annuse muutmine
Düspepsia 1...2. aste	Jätkata sama annusega ja ravida histamiini (H ₂) retseptori antagonistide või ekvivalentse ravimiga. Sümptomite püsimisel vähendada annust ühe taseme võrra.
Düspepsia ≥ 3. aste	Katkestada manustamine kuni kontrolli saavutamiseni sümptomite üle. Lisada H ₂ -retseptori antagonist või ekvivalentne ravim ja alustada uuesti eelnevast ühe taseme võrra väiksema annusega.
Turse ≥ 3. aste	Kasutada diureetikume vastavalt vajadusele ja vähendada annust ühe taseme võrra.
Segasus või meeleolumuutus ≥ 2. aste	Katkestada manustamine kuni sümptomite taandumiseni. Alustada uuesti eelnevast ühe taseme võrra väiksema annusega.
Lihasnõrkus ≥ 2. aste	Katkestada manustamine, kuni lihasnõrkuse raskusaste on ≤ 1. Alustada uuesti eelnevast ühe taseme võrra väiksema annusega.
Hüperglükeemia ≥ 3. aste	Vähendada annust ühe taseme võrra. Ravida vastavalt vajadusele insuliini või suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ravimitega.
Äge pankreatiit	Lõpetada deksametasoon raviskeemis.
Teised deksametasooniga seotud ≥ 3. astme kõrvaltoimed	Katkestada deksametasooni manustamine, kuni kõrvaltoime taandub ≤ 2. raskusastmeni. Alustada uuesti eelnevast ühe taseme võrra väiksema annusega.

Kui toksilisusest paranemine kestab kauem kui 14 päeva, taaslustatakse deksametasooni manustamist eelnevast ühe taseme võrra väiksema annusega.

Tabel 5. Deksametasooni annuse vähendamine

Annusetase	≤ 75-aastased Annus (1. kuni 8. ravitsükkel: 21-päevase ravitsükli 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. päev ≥ 9. ravitsükkel: 21-päevase ravitsükli 1., 2., 8., 9. päev)	> 75-aastased Annus (1. kuni 8. ravitsükkel: 21-päevase ravitsükli 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. päev. ≥ 9. ravitsükkel: 21-päevase ravitsükli 1., 2., 8., 9. päev)
Algannus	20 mg	10 mg
Annusetase -1	12 mg	6 mg
Annusetase -2	8 mg	4 mg

Ravi deksametasooniga tuleb lõpetada, kui patsient on ≤ 75-aastane ega talu annust 8 mg või kui patsient on > 75-aastane ega talu annust 4 mg.

Kui raviskeemi mis tahes komponent püsivalt lõpetatakse, on ülejäänud ravimite manustamise jätkamine arsti otsustada.

Pomalidomiid kombinatsioonis deksametasooniga

Pomalidomiidi soovitatav algannus on 4 mg, mis võetakse üks kord ööpäevas suu kaudu, iga 28-päevase tsükli 1. kuni 21. päeval.

Deksametasooni soovitatav algannus on 40 mg, mis võetakse üks kord ööpäevas suu kaudu iga 28-päevase tsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval.

Ravi pomalidomiidiga kombinatsioonis deksametasooniga tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Pomalidomiidi annuse muutmine või ravi katkestamine

Juhised manustamise katkestamiseks või annuse vähendamiseks pomalidomiidiga seotud kõrvaltoimete korral on tabelites 2 ja 3.

Deksametasooni annuse muutmine või ravi katkestamine

Juhised annuse muutmiseks deksametasooniga seotud kõrvaltoimete korral on tabelis 4. Juhised annuse vähendamiseks deksametasooniga seotud kõrvaltoimete korral on allpool tabelis 6. Arst peab siiski otsuse annustamise katkestamise või taasastutamise kohta tegema lähtuvalt kehtivast ravimi omaduste kokkuvõttest.

Tabel 6. Deksametasooni annuse vähendamine

Annusetase	≤ 75-aastased Iga 28-päevase tsükli 1., 8., 15. ja 22. päev	> 75-aastased Iga 28-päevase tsükli 1., 8., 15. ja 22. päev
Algannus	40 mg	20 mg
Annusetase -1	20 mg	12 mg
Annusetase -2	10 mg	8 mg

Ravi deksametasooniga tuleb lõpetada, kui patsient on ≤ 75-aastane ega talu annust 10 mg või kui patsient on > 75-aastane ega talu annust 8 mg.

Patsientide erirühmad

Eakad

Pomalidomiidi annuse kohandamine ei ole vajalik.

Pomalidomiid kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga

Patsientidel vanuses > 75 aastat on deksametasooni algannus:

- 1. kuni 8. ravitsükli: 10 mg üks kord ööpäevas iga 21-päevase ravitsükli 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. ja 12. päeval;
- 9. ravitsükli ja järgmistes: 10 mg üks kord ööpäevas iga 21-päevase ravitsükli 1., 2., 8. ja

9. päeval.

Pomalidomiid kombinatsioonis deksametasooniga

Patsientidel vanuses > 75 aastat on deksametasooni algannus:

- 20 mg üks kord ööpäevas iga 28-päevase tsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval.

Maksakahjustus

Uuringusse ei kaasatud patsiente, kelle üldbilirubiin seerumis oli > 1,5 x ULN (*upper limit of normal range*, normi ülempiir). Maksakahjustuse mõju pomalidomiidi farmakokineetikale on tagasihoidlik (vt lõik 5.2). Childi-Pugh' kriteeriumite kohaselt määratletud maksakahjustusega patsientidel ei ole pomalidomiidi algannuse kohandamine nõutav. Maksakahjustusega patsiente tuleb siiski hoolikalt jälgida kõrvaltoimete suhtes ja vajadusel pomalidomiidi annust vähendada või manustamine katkestada.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Hemodialüüsi päevadel peavad patsiendid manustama pomalidomiidi annuse pärast hemodialüüsi.

Lapsed

Puudub pomalidomiidi asjakohane kasutus lastel vanuses 0...17 aastat hulgimüeloomi näidustusel. Pomalidomiidi kasutamist on väljaspool heakskiidetud näidustusi uuritud korduvate või progresseeruvate ajukasvajatega 4...18-aastastel lastel, kuid uuringute tulemused ei võimaldanud järeldada, et sellisest kasutamisest saadav kasu ületab sellega seotud riske. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2.

Manustamisviis

Suukaudne.

Pomalidomiide Krka kõvakapsleid peab võtma suu kaudu iga päev samal ajal. Kapsleid ei tohi avada, purustada ega närida (vt lõik 6.6). Kapslid tuleb alla neelata tervelt, soovitatavalt koos veega, kas toiduga või ilma. Kui patsient unustab ühel päeval pomalidomiidi annuse sisse võtta, peab patsient võtma tavalise määratud annuse järgmisel päeval ettenähtud ajal. Patsiendid ei tohi annust kohandada, korvamaks eelmistel päevadel vahelejäädud annuseid.

Pomalidomiidi kapsleid ei tohi suruda läbi blisterpakendi fooliumkatte, sest see võib kapslit kahjustada. Kapsli pakendist väljutamiseks tuleb ühelt eraldatud blistripesalt fooliumkate pealt ära tõmmata.

4.3 Vastunäidustused

- Rasedus.
- Rasestumisvõimelised naised, välja arvatud juhtudel, kui on täidetud kõik raseduse ennetusprogrammi tingimused (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Meespatsiendid, kes ei ole võimelised või ei nõustu järgima nõudeid partneri raseduse vältimiseks (vt lõik 4.4).
- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Teratogeensus

Pomalidomiidi ei tohi võtta raseduse ajal eeldatava teratogeense toime tõttu. Pomalidomiid on struktuuri poolest sarnane talidomiidiga. Talidomiid on inimesele teadaolevalt teratogeenne ja põhjustab raskeid ning eluohtlikke sünnidefekte. Pomalidomiid oli teratogeenne nii rottidele kui küülikutele, kui seda manustati peamisel organogeneesi perioodil (vt lõik 5.3).

Kõikide patsientide puhul peavad olema täidetud raseduse ennetusprogrammi nõuded, välja arvatud

juhtudel, kui on usaldusväärsed tõendid selle kohta, et patsient ei ole võimeline last saama.

Rasestumisvõimetuse kriteeriumid

Naissoost patsienti või meessoost patsiendi naissoost partnerit peetakse rasestumisvõimeetuks, kui on täidetud vähemalt üks alltoodud kriteeriumidest:

- vanus ≥ 50 aastat ja loomulik amenorröa ≥ 1 aasta jooksul (vähiravijärgne või imetamisaegne amenorröa ei välista rasestumisvõimelisust),
- günekoloogi poolt kinnitatud enneaegne munasarjade puudulikkus,
- anamneesis bilateraalne salpingo-ooforektoomia või hüsterektoomia,
- XY-genotüüp, Turneri sündroom, emaka agenees.

Nõustamine

Pomalidomiid on vastunäidustatud rasestumisvõimelistele naistele, välja arvatud juhtudel, kus on täidetud kõik järgnevad tingimused.

- Patsient saab aru eeldatavast teratogeensusriskist sündimata lapsele.
- Patsient saab aru efektiivse katkestusteta kontratseptsiooni vajalikkusest vähemalt 4 nädala jooksul enne ravi algust, kogu ravi kestel ja vähemalt 4 nädala jooksul pärast ravi lõppu.
- Isegi juhtudel, kui rasestumisvõimelisel naisel on amenorröa, peab ta järgima efektiivse kontratseptsiooni nõuet.
- Patsient peab olema võimeline järgima efektiivse kontratseptsiooni meetodeid.
- Patsienti on teavitatud ning ta on aru saanud raseduse potentsiaalsetest tagajärgedest ja vajadusest potentsiaalse rasestumise korral viivitamatult pidada nõu arstiga.
- Patsient saab aru, et ta peab alustama ravi niipea, kui pomalidomiid on negatiivse rasedustesti järgselt väljastatud.
- Patsient saab aru laboratoorse raseduse testimise vajalikkusest ja nõustub rasedustestide tegemisega vähemalt iga 4 nädala järel, välja arvatud juhul kui on kinnitatud munajuhade kirurgiline sulgemine.
- Patsient kinnitab, et ta saab aru pomalidomiidi kasutamisega kaasnevatest ohtudest ja vajalikest ettevaatusabinõudest.

Ravi määrav arst peab rasestumisvõimeliste naiste puhul veenduma, et:

- patsient järgib raseduse ennetusprogrammi nõudeid, sh veenduma, et patsient on suuteline nendest nõuetest adekvaatselt aru saama;
- patsient on nõustunud eelnimetatud tingimustega.

Pomalidomiidiga ravi saavate meessoost patsientide kohta näitasid farmakokineetilised andmed, et ravi ajal leidub pomalidomiidi ka inimese spermas. Ettevaatusabinõuna ja võttes arvesse potentsiaalselt pikenenud eliminatsiooniajaga erirühmi, nt maksakahjustusega patsiente, peavad kõikide pomalidomiidiga ravi saavate meessoost patsientide puhul olema täidetud järgmised tingimused:

- Patsient saab aru eeldatavast teratogeensusriskist, mis kaasneb tema seksuaalvahekorraga raseda või rasestumisvõimelise naisega.
- Patsient saab aru kondoomi kasutamise vajalikkusest, kui ta astub kogu ravi kestuse ajal, ravi katkestuste ajal ja ravijärgse 7 päeva jooksul pärast ravi katkestamist ja/või lõpetamist seksuaalvahekorra raseda naisega või rasestumisvõimelise naisega, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast vahendit. See hõlmab ka mehi, kellele on tehtud vasektoomia, ning nad peavad kasutama kondoomi seksuaalvahekorra ajal raseda naisega või rasestumisvõimelise naisega, sest seemnevedelik võib sisaldada pomalidomiidi ka spermatoosidide puudumisel.
- Patsient saab aru, et kui tema naissoost partner rasestub patsiendi ravi ajal pomalidomiidiga või 7 päeva jooksul pärast seda, kui ta on pomalidomiidi võtmise lõpetanud, peab patsient sellest kohe oma raviarstile teatama ning et on soovitatav on suunata naissoost partner hindamiseks ja nõustamiseks teratoloogiale spetsialiseerunud või vastava pädevusega arsti konsultatsioonile.

Kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama vähemalt ühte tõhusat kontratseptsioonimeetodit vähemalt 4 ravieelse nädala jooksul, ravi kestel ja vähemalt 4 nädala jooksul pärast ravi pomalidomiidiga ning isegi ravi katkestamisel, v.a juhul, kui patsient kohustub täielikult ja pidevalt hoiduma seksuaalvahekorra, mida kinnitatakse igal kuul. Kui tõhus kontratseptsioon puudub, tuleb patsient suunata vastava väljaõppega tervishoiuspetsialisti juurde kontratseptsioonilasele nõustamisele, et alustada kontratseptsiooniga.

Järgmine loetelu hõlmab näiteid sobivatest kontratseptsioonimeetoditest:

- implantaat;
- levonorgestreeli vabastav emakasisene vahend;
- medroksüprogesteroonatsetaati sisaldav depopreparaat;
- munajuhade kirurgiline sulgemine;
- seksuaalvahekord ainult kindla meespartneriga, kellel on teostatud vasektoomia; vasektoomia peab olema kinnitatud kahe negatiivse spermaanalüüsiga;
- ovulatsiooni pärssivad ainult progesterooni sisaldavad pillid (st desogestrel).

Pomalidomiidi ja deksametasooniga ravi saavatel hulgimüeloomiga patsientidel on suurenenud risk venoosse trombemboolia tekkeks, mistõttu ei ole soovitatav kasutada kombineeritud suukaudseid rasestumisvastaseid pille (vt ka lõik 4.5). Kui patsient kasutab suukaudseid kombineeritud rasestumisvastaseid pille, peab patsient minema üle ühele ülalnimetatud tõhusatest meetoditest. Venoosse trombemboolia risk püsib 4...6 nädala jooksul pärast kombineeritud suukaudse kontratseptsiooni katkestamist. Samaaegsel ravil deksametasooniga võib kontratseptiivsete steroidide efektiivsus väheneda (vt lõik 4.5).

Implantaadid ja levonorgestreeli vabastavad emakasisesed vahendid on seotud suurema infektsiooniriskiga paigaldamise ajal, samuti on suurenenud ebaregulaarse tupeveritsuse risk. Profülaktilist antibiootikumide manustamist tuleb kaaluda eeskätt neutropeeniaga patsientidel.

Vaske sisaldavate emakasiseste vahendite paigaldamine ei ole soovitatav võimaliku infektsiooniohu tõttu paigaldamise ajal ja menstruatsiooniaegse verekaotuse tõttu, mis võib halvendada raske neutropeenia või raske trombotsütopeeniaga patsientide seisundit.

Raseduse testimine

Vastavalt alltoodule tuleb kõikidel rasestumisvõimelistel naistel teha laboratoorne rasedustest (minimaalse tundlikkusega 25 mRÜ/ml) meditsiinilise järelevalve tingimustes vastavalt allpool kirjeldatule. See nõue hõlmab ka neid rasestumisvõimelisi naisi, kes hoiuvad täielikult ja pidevalt seksuaalvahekorra. Ideaalis peaks rasedustest, ravimi väljakirjutamine ja väljastamine toimuma ühel ja samal päeval. Pomalidomiidi väljastamine rasestumisvõimelisele naisele peab toimuma 7 päeva jooksul pärast ravimi väljakirjutamist.

Enne ravi alustamist

Rasedustest meditsiinilise järelevalve tingimustes tuleb teha sama vastuvõtu käigus, kus pomalidomiid välja kirjutatakse, või 3 päeva jooksul enne ravimi väljakirjutamist eeldusel, et patsient oli kasutanud efektiivset rasestumisvastast vahendit vähemalt 4 nädala jooksul. Test peab tagama, et patsient ei ole rase, kui ta alustab ravi pomalidomiidiga.

Jälgimine ja ravi lõpetamine

Meditsiinilise järelevalve tingimustes tehtavat rasedustesti tuleb korrata vähemalt iga 4 nädala järel, sh vähemalt 4 nädalat pärast ravi lõppu, välja juhul kui on tõendatud munajuhade kirurgiline sulgemine. Need rasedustestid tuleb teha sama vastuvõtu käigus, kus pomalidomiid välja kirjutatakse, või 3 päeva jooksul enne seda.

Täiendavad ettevaatusabinõud

Patsiente tuleb juhendada, et nad ei annaks seda ravimit ühelegi teisele isikule ja et nad tagastaksid ravi lõppemisel kõik kasutamata kapslid oma apteekrile.

Ravi ajal (sh ravikatkestuste ajal) ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast pomalidomiidiga ravi lõppu ei ole patsientidel lubatud olla vere- ega spermadoonor.

Tervishoiutöötajad ja hooldajad peavad kandma blistri või kapsli käsitsemisel ühekordselt kasutatavaid kindaid. Rasedad naised või naised, kes arvavad, et nad võivad olla rasedad, ei tohi blistrit või kapslit käsitseda (vt lõik 6.6).

Koolitusmaterjalid, piirangud määramisel ja väljastamisel

Müügiloa hoidja varustab tervishoiutöötajad koolitusmaterjalidega, et aidata patsientidel vältida loote kokkupuudet pomalidomiidiga, rõhutades pomalidomiidi eeldatavat teratogeensust, andes nõu ravieelse kontratseptsiooni osas ja juhiseid rasedustestide vajalikkuse kohta. Ravi määrav arst peab patsientidele andma informatsiooni eeldatava teratogeensusriski ja raseduse ennetusprogrammis sätestatud rangete ennetusabinõude kohta ning väljastama patsientidele sobiva patsiendi koolitusbrošüüri, patsiendikaardi ja/või samaväärse vahendi, mis on kooskõlastatud iga liikmesriigi pädeva ametiasutusega. Koostöös iga riigi pädeva ametiasutusega on kehtestatud kontrollitud juurdepääsu programm, mis hõlmab patsiendikaardi ja/või samaväärse vahendi kasutamist väljakirjutamise ja/või väljastamise kontrollimiseks ja teabe kogumist näidustuse kohta, et jälgida ravimi kasutamist kinnitamata näidustusel riigi territooriumil. Ideaaljuhul toimuvad laboratoorse rasedustesti tegemine, ravimi väljakirjutamine ja väljastamine toimuma samal päeval. Pomalidomiidi väljastamine rasedustestidele naistele peab toimuma 7 päeva jooksul pärast ravimi väljakirjutamist ja pärast meditsiinilise järelevalve all tehtud negatiivse tulemusega rasedustesti. Rasedustestidele naistele võib ravimit välja kirjutada maksimaalselt 4 ravinädalaks vastavalt heakskiidetud näidustuste annustamisskeemidele (vt lõik 4.2) ja kõikidele teistele patsientidele maksimaalselt 12 nädalaks.

Hematoloogilised juhud

Retsidiveerunud/refraktaarse hulgimüeloomiga patsientidel oli kõige sagedamini teatatud 3. või 4. astme hematoloogiline kõrvaltoime neutropeenias, millele järgnesid aneemia ja trombotsütoopenia. Patsiente tuleb jälgida hematoloogiliste kõrvaltoimete, eelkõige neutropeeniasuhtes. Patsientidele tuleb soovitada, et nad teavitaksid arsti kohe kõikidest palavikujuhtudest. Arst peab jälgima patsienti veritsemisnähtude, sh ninaverejooksude suhtes, eeskätt juhul kui samaaegselt kasutatakse ravimeid, mis teadaolevalt suurendavad veritsemisriski (vt lõik 4.8). Täielikku verepilti tuleb kontrollida ravieelselt, esimese 8 nädala jooksul üks kord nädalas ja seejärel üks kord kuus. Võimalik, et annust tuleb kohandada (vt lõik 4.2). Patsiendid võivad vajada toetavaid verepreparaate ja/või kasvufaktoreid.

Trombemboolia juhud

Patsientidel, kellele manustatakse pomalidomiidi kombinatsioonis kas bortesomiibi ja deksametasooniga või deksametasooniga, on esinenud venoosse trombemboolia (valdavalt süvaveeni tromboos ja kopsuarteri trombemboolia) ja arterite tromboosi (müokardiinfarkt ja tserebrovaskulaarne atakk) juhte (vt lõik 4.8). Trombemboolia teadaolevate riskiteguritega, sh varasemate tromboosidega patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Kõiki võimalikke riskitegureid peab püüdma minimeerida (nt suitsetamine, hüpertensioon ja hüperlipideemia). Patsientidel ja arstidel on soovitatav olla trombemboolia nähtude ja sümptomite suhtes tähelepanelik. Patsiendile tuleb anda juhised pöörduda arsti poole, kui neil tekivad sellised sümptomid, nagu hingeldus, valu rinnus, käte või jalgade turse. Soovitatav on hüübimisvastane ravi (välja arvatud juhul kui see on vastunäidustatud), nt atsetüülsalitsüülhape, varfariin, hepariin või klopidoogreel, eeskätt tromboosi täiendavate riskiteguritega patsientidel. Otsus ennetavate meetmete rakendamisest tuleb teha pärast konkreetse patsiendi olemasolevate riskitegurite hoolikat hindamist. Kliinilistes uuringutes manustati patsientidele profülaktikaks atsetüülsalitsüülhapet või alternatiivset antitrombootilist ravi. Erütropoetiliste ainete kasutamisega kaasneb tromboosinähtude, sh trombemboolia risk. Seetõttu peab erütropoetiliste ainete, samuti teiste potentsiaalselt trombemboolia riski suurendavate ainete kasutamisel rakendama ettevaatust.

Kilpnäärmehäired

Teatatud on hüpotüreooosi juhtudest. Enne ravi alustamist on soovitatav kilpnäärme funktsiooni mõjutavate kaasnevate haiguste optimaalne ravi. Soovitatav on hinnata kilpnäärme funktsiooni enne ravi ja ravi ajal.

Perifeerne neuropaatia

Pomalidomiidi kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud ≥ 2 . astme perifeerse neuropaatiaga patsiente. Nende patsientide ravimisel pomalidomiidiga peab rakendama asjakohast ettevaatust.

Südame oluline funktsioonihäire

Pomalidomiidi kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud südame olulise funktsioonihäirega (südame paispuudulikkus III või IV klass NYHA klassifikatsiooni alusel, müokardiinfarkt 12 kuu jooksul enne uuringu algust; ebastabiilne või halvasti ravile alluv stenokardia) patsiente. Teatatud on südamega seotud juhtudest, sh südame paispuudulikkus, kopsuturse ja kodade virvendus (vt lõik 4.8), peamiselt olemasoleva südamehaigusega või kardiaalsete riskiteguritega patsientidel. Nende patsientide ravimisel pomalidomiidiga on vajalik asjakohane ettevaatlikkus, sh südamega seotud juhtude nähtude või sümptomite perioodiline jälgimine.

Tuumori lüüsi sündroom

Tuumori lüüsi sündroomi tekkimise risk on kõige suurem patsientidel, kellel on enne ravi suur kasvajakoomus. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja rakendada sobivaid ettevaatusabinõusid.

Teised primaarsed pahaloomulised kasvaja

Pomalidomiidiga ravi saavatel patsientidel on teatatud teistest primaarsetest pahaloomulistest kasvajatest, nt mittemelanoomsest nahavähist (vt lõik 4.8). Arstid peavad patsiente hoolikalt hindama ravieelselt ja ravi ajal, kasutades tavapäraseid vähiskriinimismeetodeid teiste primaarsete pahaloomuliste kasvajate avastamiseks, ja alustama ravi vastavalt näidustusele.

Allergilised reaktsioonid ja rasked nahareaktsioonid

Pomalidomiidiga seoses on teatatud angioödeemist, anafülaktilisest reaktsioonist ja rasketest nahareaktsioonidest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja DRESS (vt lõik 4.8). Ravi määrav arst peab patsientidele selgitama nende reaktsioonide nähte ja sümptomeid ning juhendama patsiente pöörduma kohe arstile, kui need sümptomid tekivad. Eksfoliatiivse või bulloosse lööbe tekkimisel või kui kahtlustatakse Stevensi-Johnsoni sündroomi, toksilist epidermaalsel nekrolüüsi või ravimireaktsiooni koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS), tuleb ravi pomalidomiidiga lõpetada ning nende reaktsioonide tõttu lõpetatud ravi ei tohi enam uuesti alustada. Patsiente, kellel oli anamneesis varasem talidomiidi või lenalidomiidiga seotud tõsine allergiline reaktsioon, ei kaasatud kliinilistesse uuringutesse. Neil patsientidel võib olla suurem risk ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks ja nad ei tohi pomalidomiidi saada. 2. kuni 3. astme nahalööbe korral tuleb kaaluda pomalidomiidiga ravi katkestamist või lõpetamist. Angioödeemi ja anafülaktilise reaktsiooni korral tuleb ravi pomalidomiidiga alatiseks lõpetada.

Pearinglus ja segasus

Pomalidomiidiga seoses on teatatud pearinglusest ja segasusseisundist. Patsiendid peavad vältima olukordi, kus pearinglus või segasus võivad probleeme tekitada, ega tohi eelnevalt arsti poole pöördumata kasutada teisi ravimeid, mis võivad põhjustada pearinglust või segasust.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Pomalidomiidiga seoses on täheldatud interstitsiaalset kopsuhaigust ja sellega seotud juhte, sh

pneumoniidi juhte. Ägedate kopsusümptomite tekkimisel või nende seletamatul süvenemisel tuleb patsiente hoolikalt hinnata interstitsiaalse kopsuhaiguse välistamiseks. Nende sümptomite uurimise ajaks tuleb ravi pomalidomiidiga katkestada ning kui leiab kinnitust interstitsiaalne kopsuhaigus, tuleb alustada asjakohast ravi. Ravi pomalidomiidiga võib jätkata ainult pärast kasu ja riski suhte põhjalikku hindamist.

Maksahäired

Pomalidomiidiga ravitud patsientidel on täheldatudalaniini aminotransferaasi aktiivsuse ja bilirubiinisalduse märgatavat tõusu (vt lõik 4.8). Esinenud on ka hepatiidi juhte, mille tulemusel katkestati ravi pomalidomiidiga. Esimesel 6 ravikuul pomalidomiidiga ja edaspidi kliinilise näidustuse korral on soovitatav regulaarselt jälgida maksafunktsiooni.

Infektsioonid

Eelnevalt B-hepatiidi viirusega (HBV) nakatunud patsientidel, kes saavad kombinatsioonravi pomalidomiidi ja deksametasooniga, on harva teatatud B-hepatiidi reaktivatsioonist. Mõned neist juhtudest on progresseerunud ägedaks maksapuudulikkuseks, mille tulemusel on ravi pomalidomiidiga katkestatud. Enne ravi alustamist pomalidomiidiga tuleb kindlaks teha B-hepatiidi viirusnakkuse staatus. Patsientide suhtes, kelle uuringutulemus näitab HBV-infektsiooni olemasolu, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravis pädeva arstiga. Eelnevalt HBV-ga nakatunud patsientide, sh anti-HBc positiivsete, kuid HBsAg-negatiivsete patsientide ravimisel pomalidomiidi ja deksametasooniga tuleb rakendada ettevaatust. Neid patsiente tuleb kogu ravi vältel hoolikalt jälgida aktiivse HBV-infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Pomalidomiidiga seoses on teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia juhtudest, sh surmaga lõppenud juhud. PML-i tekkest on teatatud mitu kuud kuni mitu aastat pärast pomalidomiidiga ravi alustamist. Teatatud juhud olid üldiselt seotud patsientidega, kes võtsid samal ajal deksametasooni või olid varem saanud muud immunosupressiivset keemiaravi. Uute või süvenevate neuroloogiliste sümptomitega või kognitiivsete/käitumuslike nähtude või sümptomitega patsiente peab arst regulaarsete intervallide järel jälgima ning diferentsiaaldiagnostikas tuleb arvestada võimaliku PML-iga. Patsientidele tuleb soovitada, et nad räägiksid oma ravist partnerile või hooldajale, kes võivad märgata sümptomeid, millest patsiendid ei ole ise teadlikud.

PML-i hindamine peab põhinema neuroloogilisel läbivaatusel, peaaegu magnetresonantstomograafial ja tserebrospinaalvedeliku analüüsil JC-viiruse (JCV) DNA suhtes polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) või ajubiopsia abil koos JCV määramisega. JCV suhtes negatiivne PCR ei välista PML-i. Alternatiivse diagnoosi puudumisel võib olla põhjendatud edasine jälgimine ja hindamine.

PML-i kahtluse korral tuleb ravimi edasine manustamine katkestada, kuni PML on välistatud. PML-i diagnoosi kinnitumisel tuleb ravi pomalidomiidiga alaliselt lõpetada.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Natrium

Pomalidomide Krka sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Isomalt

Pomalidomide Krka sisaldab isomalti. Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimpreparaati kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pomalidomiidi mõju teistele ravimitele

Pomalidomiid ei tekita eeldatavalt kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid, mis tulenevad P450 isoenüümi inhibeerimisest või indutseerimisest või transporterite inhibeerimisest ravimi manustamisel koos nende ensüümide või transporterite substraatidega. Selliste koostoimete potentsiaali, sh pomalidomiidi potentsiaalset toimet kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite farmakokineetikale ei ole kliiniliselt hinnatud (vt lõik 4.4 „Teratogeensus“).

Teiste ravimite mõju pomalidomiidile

Pomalidomiidi metaboliseerivad osaliselt CYP1A2 ja CYP3A4/5. See on ka P-glükoproteiini substraat. Pomalidomiidi manustamine koos tugeva CYP3A4/5 ja P-gp inhibiitori ketokonasooliga või tugeva CYP3A4/5 indutseerija karbamasepiiniga ei avaldanud kliiniliselt olulist toimet pomalidomiidi süsteemsele saadavusele. CYP1A2 tugeva inhibiitori fluvoksamiini samaaegne manustamine pomalidomiidi ja ketokonasooliga suurendas pomalidomiidi keskmist süsteemset saadavust 107% võrra 90% usaldusvahemikuga [91% kuni 124%] võrreldes pomalidomiidi ja ketokonasooli koosmanustamisega. Teises uuringus, milles hinnati ainult CYP1A2 inhibiitori mõju metabolismi muutustele, suurendas ainult fluvoksamiini manustamine koos pomalidomiidiga pomalidomiidi keskmist süsteemset saadavust 125% võrra 90% usaldusvahemikuga [98% kuni 157%] võrreldes ainult pomalidomiidiga. CYP1A2 tugevate inhibiitorite (nt tsiprofloksatsiin, enoksatsiin ja fluvoksamiin) manustamisel koos pomalidomiidiga tuleb pomalidomiidi annust vähendada 50% võrra.

Deksametasoon

Pomalidomiidi korduval manustamisel annuses kuni 4 mg koos 20 mg kuni 40 mg deksametasooniga (mitme CYP ensüümi, sh CYP3A nõrk või mõõdukas indutseerija) hulgemüeloomiga patsientidele ei mõjutanud pomalidomiidi farmakokineetikat võrreldes ainult pomalidomiidi manustamisega.

Deksametasooni toime varfariinile on teadmata. Ravi ajal on soovitatav tähelepanelikult jälgida varfariini kontsentratsiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui pomalidomiidiga ravi saav naine rasestub, tuleb ravi lõpetada ja suunata patsient hindamiseks ja nõustamiseks teratoloogiale spetsialiseerunud või vastava pädevusega arsti konsultatsioonile. Pomalidomiidiga ravi saava meessoost patsiendi partneri rasestumisel on soovitatav suunata naispartner hindamiseks ja nõustamiseks teratoloogiale spetsialiseerunud või vastava pädevusega arsti konsultatsioonile. Pomalidomiid jõuab inimese seemnevedelikku. Ettevaatusabinõuna peavad kõik pomalidomiidiga ravi saavad meessoost patsiendid kasutama kondoomi kogu ravi ajal, annustamise katkestamise ajal ja 7 päeva jooksul pärast ravi lõppu seksuaalvahekorras raseda või rasestumisvõimelise partneriga, kes ei kasuta rasestumisvastast vahendit (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Rasedus

Pomalidomiid on eeldatavalt inimesele teratogeenne. Pomalidomiid on vastunäidustatud raseduse ajal ja rasestumisvõimelistele naistele, välja arvatud juhul, kui on täidetud kõik rasedusest hoidumise tingimused (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas pomalidomiid eritub rinnapiima. Pomalidomiidi leiti lakteerivate rottide piimas pärast selle manustamist emasloomale. Pomalidomiidi kõrvaltoimete võimaluse tõttu rinnapiimaga toidetavatel imikutel tuleb otsustada, kas katkestada rinnapiimaga toitmine või ravimi manustamine, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

On leitud, et pomalidomiid on kahjulik loomade viljakusele ja on loomadel teratogeenne. Pomalidomiid läbis platsentat ja seda leiti loote veres pärast manustamist tiinetele küülikutele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pomalidomiid mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pomalidomiidi kasutamisel on teatatud väsimusest, teadvuse hägunesemise, segasusest ja peeringlusest. Selliste nähtudega patsientidele tuleb anda juhised mitte juhtida autot, käsitseda masinaid ega teha ohtlikke töid ravi ajal pomalidomiidiga.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Pomalidomiid kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga

Kõige sagedamini teatatud vere ja lümfisüsteemi häired olid neutropeenia (54,0%), trombotsütopeenia (39,9%) ja aneemia (32,0%). Muude kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimete seas olid perifeerne sensoorne neuropaatia (48,2%), väsimus (38,8%), kõhulahtisus (38,1%), kõhukinnisus (38,1%) ja perifeerne turse (36,3%). Kõige sagedamini teatatud 3. või 4. astme kõrvaltoimed olid vere ja lümfisüsteemi häired, sh neutropeenia (47,1%), trombotsütopeenia (28,1%) ja aneemia (15,1%). Kõige sagedamini teatatud tõsine kõrvaltoime oli kopsupõletik (12,2%).

Teiste teatatud tõsiste kõrvaltoimete hulka kuulusid pürektsia (4,3%), alumiste hingamisteede infektsioon (3,6%), gripp (3,6%), kopsuarteri trombemboolia (3,2%), kodade virvendus (3,2%) ja äge neerukahjustus (2,9%).

Pomalidomiid kombinatsioonis deksametasooniga

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid vere ja lümfisüsteemi häired, sh aneemia (45,7%), neutropeenia (45,3%) ja trombotsütopeenia (27%); üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid, sh väsimus (28,3%), palavik (21%) ja perifeersed tursed (13%), ning infektsioonid ja infestatsioonid, sh kopsupõletik (10,7%). Perifeerest neuropaatiast teatati kõrvaltoimena 12,3%-l patsientidest ja veenitromboosist või embooliast (VTE) 3,3%-l patsientidest. Kõige sagedamini teatatud 3. või 4. astme kõrvaltoimed olid vere ja lümfisüsteemi häired, sh neutropeenia (41,7%), aneemia (27%) ja trombotsütopeenia (20,7%); infektsioonid ja infestatsioonid, sh kopsupõletik (9%), ning üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid, sh väsimus (4,7%), pürektsia (3%) ja perifeersed tursed (1,3%). Kõige sagedamini teatatud tõsine kõrvaltoime oli kopsupõletik (9,3%). Teiste teatatud tõsiste kõrvaltoimete hulka kuulusid febrilne neutropeenia (4,0%), neutropeenia (2,0%), trombotsütopeenia (1,7%) ja VTE (1,7%).

Kõrvaltoimed tekkisid sagedamini esimese kahe pomalidomiidi ravitsükli jooksul.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed, mida täheldati patsientidel, keda raviti pomalidomiidiga kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga ning pomalidomiidiga kombinatsioonis deksametasooniga, ning turuletulekujärgse järelevalve käigus, on loetletud tabelis 7 organsüsteemide ja esinemissageduse järgi kõikide kõrvaltoimete ning 3. või 4. astme kõrvaltoimete korral.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud vastavalt kehtivale juhendile järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata).

Tabel 7. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed

Kombinatsioonravi	Pomalidomiid/ bortesomiib/deksametasoon	Pomalidomiid/ deksametasoon
-------------------	--	--------------------------------

Organsüsteem/eelistermin	Kõik kõrvaltoimed	3. kuni 4. astme kõrvaltoimed	Kõik kõrvaltoimed	3. kuni 4. astme kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid				
Kopsupõletik	Väga sage	Väga sage	-	-
Kopsupõletik (bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid, sh oportunistlikud infektsioonid)	-	-	Väga sage	Sage
Bronhiit	Väga sage	Sage	Sage	Aeg-ajalt
Ülemiste hingamisteede infektsioon	Väga sage	Sage	Sage	Sage
Ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon	Väga sage	-	-	-
Sepsis	Sage	Sage	-	-
Septiline šokk	Sage	Sage	-	-
Neutropeeniline sepsis	-	-	Sage	Sage
<i>Clostridium difficile</i> koliit	Sage	Sage	-	-
Bronhopneumoonia	-	-	Sage	Sage
Hingamisteede infektsioon	Sage	Sage	Sage	Sage
Alumiste hingamisteede infektsioon	Sage	Sage	-	-
Kopsuinfektsioon	Sage	Aeg-ajalt	-	-
Gripp	Väga sage	Sage	-	-
Bronhioliit	Sage	Sage	-	-
Kuseteede infektsioon	Väga sage	Sage	-	-
Nasofarüingiit	-	-	Sage	-
Vöötohatis	-	-	Sage	Aeg-ajalt
B-hepatiidi reaktivatsioon	-	-	Teadmata*	Teadmata*
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)				
Basaarakuline kartsinoom	Sage	Aeg-ajalt	-	-
Naha basaalrakuline kartsinoom	-	-	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Naha lamerakuline kartsinoom	-	-	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired				
Neutropeenia	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Trombotsütopeenia	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Leukopeenia	Väga sage	Sage	Väga sage	Sage
Aneemia	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Febriilne neutropeenia	Sage	Sage	Sage	Sage
Lümfopeenia	Sage	Sage	-	-
Pantsütopeenia	-	-	Sage*	Sage*
Immuunsüsteemi häired				
Angioödeem	-	-	Sage*	Aeg-ajalt*
Nõgestõbi	-	-	Sage*	Aeg-ajalt*
Anafülaktiline reaktsioon	Teadmata*	Teadmata*	-	-
Siiratud soliidorgani äratõukereaktsioon	Teadmata*	-	-	-
Endokriinsüsteemi häired				
Hüpotüreos	Aeg-ajalt*	-	-	-
Ainevahetus- ja toitumishäired				
Hüpokaleemia	Väga sage	Sage	-	-
Hüperglükeemia	Väga sage	Sage	-	-

Hüpomagneseemia	Sage	Sage	-	-
Hüpokaltseemia	Sage	Sage	-	-
Hüpofosfateemia	Sage	Sage	-	-
Hüperkaleemia	Sage	Sage	Sage	Sage
Hüperkaltseemia	Sage	Sage	-	-
Hüponatreemia	-	-	Sage	Sage
Söögiisu vähenemine	-	-	Väga sage	Aeg-ajalt
Hüperurikeemia	-	-	Sage*	Sage*
Tuumori lüüsi sündroom	-	-	Aeg-ajalt*	Aeg-ajalt*
Psühhiaatrilised häired				
Unetus	Väga sage	Sage	-	-
Depressioon	Sage	Sage	-	-
Segasusseisund	-	-	Sage	Sage
Närvisüsteemi häired				
Perifeerne sensoorne neuropaatia	Väga sage	Sage	Sage	Aeg-ajalt
Pearinglus	Väga sage	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
Treemor	Väga sage	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
Minestamine	Sage	Sage	-	-
Perifeerne sensomotoorne neuropaatia	Sage	Sage	-	-
Paresteesia	Sage	-	-	-
Düsgeusia	Sage	-	-	-
Teadvuse hägunemine	-	-	Sage	Sage
Koljusisene verejooks	-	-	Sage*	Aeg-ajalt*
Tserebrovaskulaarne atakk	-	-	Aeg-ajalt*	Aeg-ajalt*
Silma kahjustused				
Katarakt	Sage	Sage	-	-
Kõrva ja labürindi kahjustused				
Vertiigo	-	-	Sage	Sage
Südame häired				
Kodade virvendus	Väga sage	Sage	Sage*	Sage*
Südamepuudulikkus	-	-	Sage*	Sage*
Müokardiinfarkt	-	-	Sage*	Aeg-ajalt*
Vaskulaarsed häired				
Süvaveeni tromboos	Sage	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
Hüpotensioon	Sage	Sage	-	-
Hüpertensioon	Sage	Sage	-	-
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				
Düspnoe	Väga sage	Sage	Väga sage	Sage
Köha	Väga sage	-	Väga sage	Aeg-ajalt
Kopsuarteri trombemboolia	Sage	Sage	Sage	Aeg-ajalt
Ninaverejooks	-	-	Sage*	Aeg-ajalt*
Interstitsiaalne kopsuhaigus	-	-	Sage*	Aeg-ajalt*
Seedetrakti häired				
Kõhulahtisus	Väga sage	Sage	Väga sage	Sage
Oksendamine	Väga sage	Sage	Sage	Sage
Iiveldus	Väga sage	Aeg-ajalt	Väga sage	Aeg-ajalt
Kõhukinnisus	Väga sage	Sage	Väga sage	Sage
Kõhuvalu	Väga sage	Sage	-	-
Valu ülakõhus	Sage	Aeg-ajalt	-	-
Stomatiit	Sage	Aeg-ajalt	-	-
Suukuivus	Sage	-	-	-
Kõhu paisumine	Sage	Aeg-ajalt	-	-

Seedetrakti verejooks	-	-	Sage	Aeg-ajalt
Maksa- ja sapiteede häired				
Hüperbilirubineemia	-	-	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Hepatiit	-	-	Aeg-ajalt*	-
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
Lööve	Väga sage	Sage	Sage	Sage
Kihelus	-	-	Sage	-
Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon	-	-	Teadmata*	Teadmata*
Toksiline epidermaalne nekrolüüs	-	-	Teadmata*	Teadmata*
Stevensi-Johnsoni sündroom	-	-	Teadmata*	Teadmata*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				
Lihasnõrkus	Väga sage	Sage	-	-
Seljavalu	Väga sage	Sage	-	-
Luuvalu	Sage	Aeg-ajalt	Väga sage	Sage
Lihasspasmid	Väga sage	-	Väga sage	Aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired				
Äge neerukahjustus	Sage	Sage	-	-
Krooniline neerukahjustus	Sage	Sage	-	-
Kusepeetus	Sage	Sage	Sage	Aeg-ajalt
Neerupuudulikkus	-	-	Sage	Sage
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				
Vaagnapiirkonna valu			Sage	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
Väsimus	Väga sage	Sage	Väga sage	Sage
Palavik	Väga sage	Sage	Väga sage	Sage
Perifeersed tursed	Väga sage	Sage	Väga sage	Sage
Mittekardiaalne valu rinnus	Sage	Sage	-	-
Turse	Sage	Sage	-	-
Uuringud				
Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage	Sage	Sage
Kehakaalu langus	Sage	Sage	-	-
Neutrofiilide arvu vähenemine	-	-	Sage	Sage
Vere valgeliblede arvu vähenemine	-	-	Sage	Sage
Trombotsüütide arvu vähenemine	-	-	Sage	Sage
Vere kusi happesuse suurenemine	-	-	Sage*	Aeg-ajalt*
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused				
Kukkumine	Sage	Sage	-	-

* Teatatud turuletulekujärgse kasutamise käigus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Selles lõigus esitatud esinemissagedused põhinevad kliinilistel uuringutel, kus patsiente raviti pomalidomiidiga kombinatsioonis kas bortesomiibi ja deksametasooniga (Pom + Btz + Dex) või deksametasooniga (Pom + Dex).

Teratogeensus

Pomalidomiid on struktuurilt sarnane talidomiidiga. Talidomiid on teadaolevalt inimesele teratogeenne

toimeaine, mis põhjustab raskeid ja eluohtlikke sünnidefekte. Pomalidomiid oli teratogeenne rottidele ja küülikutele, kui seda manustati peamisel organogeneesi perioodil (vt lõigud 4.6 ja 5.3). Kui pomalidomiidi võetakse raseduse ajal, võib eeldada pomalidomiidi teratogeenset toimet inimesele (vt lõik 4.4).

Neutropeenia ja trombotsütopeenia

Neutropeenia tekkis kuni 54,0%-l (Pom + Btz + Dex) patsientidest (3. või 4. aste 47,1%-l (Pom + Btz + Dex) patsientidest). Neutropeenia tõttu lõpetati ravi pomalidomiidiga 0,7%-l patsientidest ja see oli harva tõsine.

Febriilsest neutropeeniast teatati 3,2%-l (Pom + Btz + Dex) patsientidest ja 6,7%-l (Pom + Dex) patsientidest ning see oli tõsine 1,8%-l (Pom + Btz + Dex) patsientidest ja 4,0%-l (Pom + Dex) patsientidest (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Trombotsütopeenia tekkis 39,9%-l (Pom + Btz + Dex) patsientidest ja 27,0%-l (Pom + Dex) patsientidest. 28,1%-l (Pom + Btz + Dex) patsientidest ja 20,7%-l (Pom + Dex) patsientidest tekkis 3. või 4. astme trombotsütopeenia, 0,7%-l (Pom + Btz + Dex) patsientidest ja 0,7%-l (Pom + Dex) patsientidest viis see pomalidomiidiga ravi lõpetamiseni ning see oli tõsine 0,7%-l (Pom + Btz + Dex) patsientidest ja 1,7%-l (Pom + Dex) patsientidest (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neutropeenia ja trombotsütopeenia tekkisid mõnevõrra sagedamini 2 esimese ravitsükli jooksul pomalidomiidiga kombinatsioonis kas bortesomiibi ja deksametasooniga või deksametasooniga.

Infektsioon

Infektsioon oli kõige sagedam mittehematoloogiline toksilisus.

Infektsioon tekkis 83,1%-l (Pom + Btz + Dex) patsientidest ja 55,0%-l (Pom + Dex) patsientidest (3. või 4. aste 34,9%-l (Pom + Btz + Dex) ja 24,0%-l (Pom + Dex) patsientidest). Kõige sagedamini teatatud infektsioonid olid ülemiste hingamisteede infektsioon ja kopsupõletik. Surmaga lõppes infektsioon (5. aste) 4,0%-l (Pom + Btz + Dex) patsientidest ja 2,7%-l (Pom + Dex) patsientidest. Infektsiooni tõttu lõpetati ravi pomalidomiidiga 3,6%-l (Pom + Btz + Dex) patsientidest ja 2,0%-l (Pom + Dex) patsientidest.

Trombemboolia juhud

Profülaktika atsetüülsalitsüülhappega (ja muude antikoagulantidega kõrge riskiga patsientidel) oli kliinilistes uuringutes kõikidel patsientidel kohustuslik. Soovitav on hüübimisvastane ravi (välja arvatud juhul, kui see on vastunäidustatud; vt lõik 4.4).

Venoosse trombemboolia juhud tekkisid 12,2%-l (Pom + Btz + Dex) ja 3,3%-l (Pom + Dex) patsientidest (3. või 4. aste 5,8%-l (Pom + Btz + Dex) ja 1,3%-l (Pom + Dex)). Tõsisest venoossest trombembooliast teatati 4,7%-l (Pom + Btz + Dex) ja 1,7%-l (Pom + Dex) patsientidest, surmaga lõppenud kõrvaltoimetest ei teatatud ja venoosse trombemboolia tõttu lõpetati ravi pomalidomiidiga kuni 2,2%-l (Pom + Btz + Dex) patsientidest.

Perifeerne neuropaatia – pomalidomiid kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga

Olemasoleva ≥ 2 . astme perifeerse neuropaatiaga patsiendid, kellel oli valusid 14 päeva jooksul enne randomiseerimist, jäeti kliinilistest uuringutest välja. Perifeerne neuropaatia tekkis 55,4%-l patsientidest (3. aste 10,8%-l, 4. aste 0,7%-l). Süsteemse saadavuse suhtes kohandatud sagedusmäärad olid ravirühmade vahel võrreldavad. Ligikaudu 30%-l patsientidest, kellel tekkis perifeerne neuropaatia, oli uuringusse kaasamisel anamneesis neuropaatia. Perifeerse neuropaatia tõttu lõpetas ravi bortesomiibiga ligikaudu 14,4% patsientidest, pomalidomiidiga 1,8% ja deksametasooniga 1,8% Pom + Btz + Dex rühma patsientidest ja 8,9% Btz + Dex rühma patsientidest.

Perifeerne neuropaatia – pomalidomiid kombinatsioonis deksametasooniga

Olemasoleva ≥ 2 . astme perifeerse neuropaatiaga patsiendid jäeti kliinilistest uuringutest välja. Perifeerne neuropaatia tekkis 12,3%-l patsientidest (3. või 4. aste 1,0%-l). Ükski kõrvaltoimena teatatud perifeerse neuropaatia juht ei olnud tõsine ning perifeerse neuropaatia tõttu lõpetati ravi

0,3%-l patsientidest (vt lõik 4.4).

Veritsus

Pomalidomiidiga seoses on teatatud veritsushäiretest, eriti kaasuvate riskiteguritega (nt kaasuv ravi veritsuskalduvust soodustavate ravimitega) patsientidel. Veritsusjuhtude hulka on kuulunud ninaverejooks, intrakraniaalne verejooks ja seedetrakti verejooks.

Allergilised reaktsioonid ja rasked nahareaktsioonid

Pomalidomiidiga seoses on teatatud angioödeemist, anafülaktilisest reaktsioonist ja rasketest nahareaktsioonidest, sh SJS, TEN ja DRESS. Patsientidele, kellel on anamneesis varasem lenalidomiidi või talidomiidiga seotud tõsine allergiline reaktsioon, ei tohi pomalidomiidi manustada (vt lõik 4.4).

Lapsed

Retsidiveeruvate või progresseeruvate ajukasvajatega lastel (vanuses 4...18 aastat) esinenud kõrvaltoimed olid kooskõlas pomalidomiidi teadaoleva ohutusprofiiliga täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tervetel vabatahtlikel on uuritud pomalidomiidi annuseid kuni 50 mg ühekordse annusena, ilma et oleks teatatud üleannustamisega seotud tõsistest kõrvaltoimetest. Uuriti kuni 10 mg üks kord ööpäevas korduvat manustamist hulgimüeloomiga patsientidel, ilma et oleks teatatud üleannustamisega seotud tõsistest kõrvaltoimetest. Annust piirav toksilisus oli müelosupressioon. Uuringute kohaselt oli pomalidomiid hemodialüüsiga eemaldatav.

Üleannustamise korral on soovitatav toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, teised immunosupressandid; ATC-kood: L04AX06.

Toimemehhanism

Pomalidomiidil on müeloomi puhul otsene kasvjavastane aktiivsus ja immunomoduleerivad omadused ning see pärsib stroomarakkude toetust hulgimüeloomi kasvajakude kasvuks. Pomalidomiid pärsib spetsiifiliselt hematopoeetiliste kasvajakude proliferatsiooni ja kutsus esile apoptoosi. Lisaks pärsib pomalidomiid lenalidomiidile resistentsete hulgimüeloomi rakuliinide proliferatsiooni ja toimib sünergiliselt deksametasooniga kasvajakude apoptoosi esilekutsumisel nii lenalidomiidi suhtes tundlikes kui ka lenalidomiidile resistentsetes rakuliinides. Pomalidomiid suurendab T-rakulist ja loomulike tapjarakkude (NK-rakud) poolt vahendatud immuunsust ja pärsib proinflammatoorsete tsütokiinide (nt TNF- α ja IL-6) tootmist monotsüütides. Pomalidomiid pärsib ka angiogeneesi, blokeerides endoteelirakkude migratsiooni ja adhesiooni.

Pomalidomiid seondub otse valgu tserebloniga (CRBN), mis on osa E3 ligaasi kompleksist, millesse kuuluvad desoksüribonukleiinhappe (DNA) kahjustusega seonduv valk 1 (DDB1), *cullin 4* valk (CUL4) ja *cullin*-valkude regulaator 1 (Roc1), ning võib inhibeerida CRBN-i autoubikvitineerumist kompleksis. E3 ubikvitiini ligaasid põhjustavad mitmesuguste substraatvalkude poliubikvitineerumist ning sellega võivad olla osaliselt seletatavad pleiotroopsed toimed rakkudele, mida täheldatakse ravi

korral pomalidomiidiga.

Pomalidomiidi toimel toimub *in vitro* substraatvalkude (Aiolos ja Ikaros) ubikvitineerimine ja järgnev lagundamine, mille tulemuseks on otsene tsütotoksiline ja immunomoduleeriv toime. Ravi pomalidomiidiga langetas Ikarose sisaldust *in vivo* retsidiveerunud ja lenalidomiidi suhtes refraktaarse hulgimüeloomiga patsientidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Pomalidomiid kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga

Pomalidomiidi efektiivsust ja ohutust kasutamisel kombinatsioonis bortesomiibi ja väikeses annuses deksametasooniga (Pom + Btz + LD-Dex) võrreldi bortesomiibi ja väikeses annuses deksametasooni (Btz + LD-Dex) kasutamisega III faasi mitmekeskuselises randomiseeritud avatud uuringus (CC-4047-MM-007) eelnevalt ravitud hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidel, kellel oli varem kasutatud vähemalt üht raviskeemi, sh lenalidomiidiga, ja kellel haigus viimase ravi ajal või selle järel progresseerus. Uuringusse kaasati ja randomiseeriti kokku 559 patsienti: 281 rühma Pom + Btz + LD-Dex ja 278 rühma Btz + LD-Dex. 54% patsientidest olid mehed ja üldise populatsiooni vanuse mediaan oli 68 aastat (minimaalne 27, maksimaalne 89 aastat). Ligikaudu 70% patsientidest olid lenalidomiidi suhtes refraktaarsed (71,2% rühmas Pom + Btz + LD-Dex, 68,7% rühmas Btz + LD-Dex). Ligikaudu 40%-l patsientidest oli retsidiveerumine esmakordne ja ligikaudu 73% patsientidest olid saanud varasema ravina bortesomiibi.

Rühmas Pom + Btz + LD-Dex manustati patsientidele suu kaudu 4 mg pomalidomiidi iga 21-päevase ravitsükli 1. kuni 14. päeval. Bortesomiibi (1,3 mg/m²/annus) manustati mõlema uuringurühma patsientidele 1. kuni 8. ravitsükli 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval ning 9. ja edasistes ravitsükli 21-päevase ravitsükli 1. ja 8. päeval. Väikeses annuses deksametasooni (≤ 75 -aastastele 20 mg ööpäevas või > 75 -aastastele 10 mg ööpäevas) manustati mõlema uuringurühma patsientidele 1. kuni 8. ravitsükli 21-päevase ravitsükli 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. ja 12. päeval ning 9. ja edasistes ravitsükli 21-päevase ravitsükli 1., 2., 8. ja 9. päeval. Annuseid vähendati ja ravi katkestati ajutiselt või lõpetati toksilisuse ohjamiseks vastavalt vajadusele (vt lõik 4.2).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS), mida hindas ravivastuse sõltumatu hindamiskomitee (*Independent Response Adjudication Committee*, IRAC) rahvusvahelise müeloomi tööühma (IMWG) kriteeriumite järgi ravikavatsusliku (ITT) populatsiooni põhjal. Pärast järelkontrolli perioodi kestuse mediaaniga 15,9 kuud oli rühmas Pom + Btz + LD-Dex progressioonivaba elulemuse mediaan 11,20 kuud (95% CI: 9,66; 13,73). Rühmas Btz + LD-Dex oli progressioonivaba elulemuse mediaan 7,1 kuud (95% CI: 5,88; 8,48).

Üldised efektiivsusandmed on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 8, kasutades andmeid andmekogumise lõppkuupäevaga 26. oktoober 2017. Joonisel 1 on esitatud ITT populatsiooni PFS-i Kaplani-Meieri kõver.

Tabel 8. Üldiste efektiivsusandmete kokkuvõte

	Pom + Btz + LD-Dex (N = 281)	Btz + LD-Dex (N = 278)
PFS (kuudes)		
Aja mediaan ^a (95% CI) ^b	11,20 (9,66; 13,73)	7,10 (5,88; 8,48)
HR ^c (95% CI), p-väärtus ^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% CI) ^e , p-väärtus ^f	5,02 (3,35; 7,52), < 0,001	
DoR (kuudes)		
Aja mediaan ^a (95% CI) ^b	13,7 (10,94; 18,10)	10,94 (8,11; 14,78)
HR ^c (95% CI)	0,76 (0,56; 1,02)	

Btz = bortesomiib; CI = usaldusvahemik; CR = täielik ravivastus; DoR = ravivastuse kestus; HR = riskitiheduste suhe; LD-Dex = väikeses annuses deksametasoon; OR = šansside suhe; ORR = üldine ravivastuse määr; PFS = progressioonivaba elulemus; Pom = pomalidomiid; PR = osaline ravivastus; sCR = range täielik ravivastus, VGPR = väga hea osaline ravivastus.

^a Mediaan põhineb hindamisel Kaplani-Meieri meetodil.

^b Mediaani 95% CI.

^c Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal.

^d p-väärtus stratifitseeritud logaritmilise astaktesti põhjal.

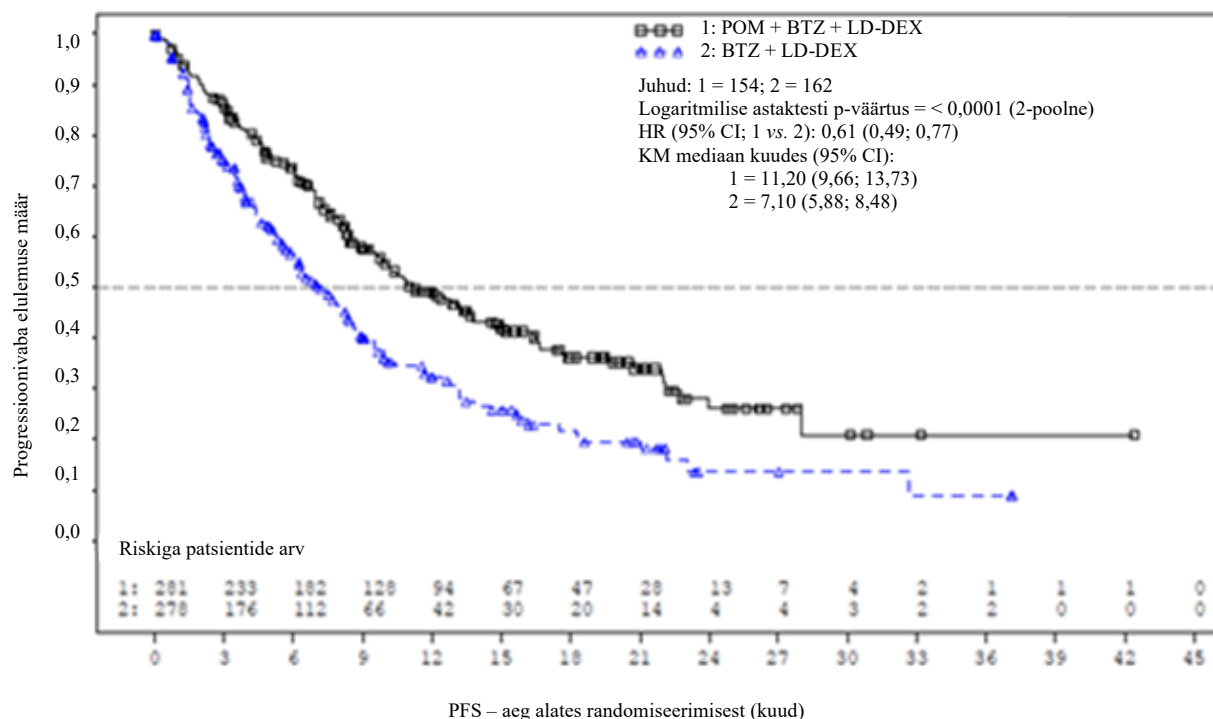
^e Šansside suhe Pom + Btz + LD-Dex: Btz + LD-Dex kohta.

^f p-väärtus CMH testi põhjal, stratifitseeritud vanuse järgi (≤ 75 vs. > 75), varasemate müeloomi raviskeemide arvu (1 vs. > 1) ja beeta-2 mikroglobuliini sisalduse järgi skriinimisel ($< 3,5$ mg/l versus $\geq 3,5$ mg/l, $\leq 5,5$ mg/l versus $> 5,5$ mg/l).

Ravi kestuse mediaan oli rühmas Pom + Btz + LD-Dex 8,8 kuud (12 ravitsükli) ja rühmas Btz + LD-Dex 4,9 kuud (7 ravitsükli).

Eelis progressioonivaba elulemuse (PFS) osas oli rohkem väljendunud patsientidel, keda oli varem ravitud ainult ühe raviskeemiga. Patsientidel, keda oli varem ravitud ühe müeloomivastase raviskeemi järgi, oli progressioonivaba elulemuse kestuse mediaan rühmas Pom + Btz + LD-Dex 20,73 kuud (95% CI: 15,11; 27,99) ja rühmas Btz + LD-Dex 11,63 kuud (95% CI: 7,52; 15,74). Pom + Btz + LD-Dex raviga täheldati riski vähenemist 46% (HR = 0,54; 95% CI: 0,36; 0,82).

Joonis 1. Progressioonivaba elulemus ravivastuse IRAC-i poolt läbivaatamise tulemusena IMWG kriteeriumite põhjal (stratifitseeritud logaritmiline astaktest, ITT populatsioon)



Andmekogumise lõppkuupäev: 26. oktoober 2017

Üldise elulemuse (OS) lõppanalüüsis, andmekogumise lõppkuupäevaga 13. mai 2022 (järelkontrolli perioodi mediaan 64,5 kuud), oli üldise elulemuse aja mediaan hinnatuna Kaplani-Meieri meetodil rühmas Pom + Btz + LD-Dex 35,6 kuud ja rühmas Btz + LD-Dex 31,6 kuud (HR = 0,94; 95% CI: -0,77; 1,15), juhtude üldine esinemissagedus 70,0%. Üldise elulemuse analüüsi ei kohandatud järgmistena saadud ravide järgi.

Pomalidomiid kombinatsioonis deksametasooniga

Pomalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonravi efektiivsust ja ohutust hinnati III faasi mitmekeskuselises randomiseeritud avatud uuringus (CC-4047-MM-003), milles võrreldi pomalidomiidi kombinatsioonis deksametasooni väikese annusega (POM + LD-Dex) ainult

deksametasooniga suures annuses (HD-Dex) retsidiveerunud ja refraktaarse hulgemüeloomiga täiskasvanud patsientidel, keda oli eelnevalt ravitud vähemalt kahe raviskeemi järgi, sh lenalidomiid ja bortesomiib, ja kelle haigus oli viimase ravi ajal progresseerunud. Uuringusse kaasati kokku 455 patsienti: 302 POM + LD-Dex ravirühma ja 153 HD-Dex ravirühma. Enamik patsientidest olid mehed (59%) ja valge nahavärviga (79%), üldpopulatsiooni vanuse mediaan oli 64 aastat (minimaalne 35, maksimaalne 87 aastat).

POM + LD-Dex ravirühma patsientidele manustati 4 mg pomalidomiidi suukaudselt iga 28-päevase ravitsükli 1. kuni 21. päeval. LD-Dex-i (40 mg) manustati üks kord ööpäevas 28-päevase tsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval. HD-Dex ravirühmas manustati deksametasooni (40 mg) üks kord ööpäevas 28-päevase tsükli 1. kuni 4., 9. kuni 12. ja 17. kuni 20. päeval. Patsientidel vanuses > 75 aastat alustati ravi 20 mg deksametasooniga. Ravi jätkati kuni patsiendi haiguse progresseerumiseni.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus rahvusvahelise müeloomi tööühma (IMWG) kriteeriumite järgi. Ravikavatsuslikus (ITT) populatsioonis oli PFS-i aja mediaan POM + LD-Dex rühmas sõltumatu hindamiskomitee (IRAC) hinnangul IMWG kriteeriumite põhjal 15,7 nädalat (95% CI: 13,0; 20,1); hinnanguline 26-nädalane haigusjuhuvaba elulemuse määr oli 35,99% ($\pm 3,46\%$). HD-Dex rühmas oli PFS-i aja mediaan 8,0 nädalat (95% CI: 7,0; 9,0); hinnanguline 26-nädalane haigusjuhuvaba elulemuse määr oli 12,15% ($\pm 3,63\%$).

PFS-i hinnati mitmes asjakohases alarühmas: sugu, rass, ECOG sooritusvõime klass, stratifitseerimistegurid (vanus, haiguse populatsioon, varasemad müeloomiravid [2, > 2]), prognostilise tähtsusega valikparameetrid (ravieelne beeta-2 mikroglobuliini tase, ravieelsed albumiinitasemed, ravieelne neerukahjustus ja tsütogeneetiline risk) ning varasemalt saadud müeloomiravi ja refraktaarsus sellele. Olenemata hinnatud alarühmast oli PFS üldiselt kooskõlas mõlema ravirühma ITT populatsioonis täheldatuga.

Tabelis 9 on kokkuvõtlikult esitatud ITT populatsiooni PFS. Joonisel 2 on esitatud ITT populatsiooni PFS-i Kaplani-Meieri kõver.

Tabel 9. Progressioonivaba elulemuse aeg IRAC-i ülevaate järgi IMWG kriteeriumite põhjal (stratifitseeritud logaritmiline astaktest, ITT populatsioon)

	Pom + LD-Dex (N = 302)	HD-Dex (N = 153)
Progressioonivaba elulemus (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Tsenseeritud, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Progresseerunud/surnud, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Progressioonivaba elulemuse aeg (nädalates)		
Mediaan ^a	15,7	8,0
Kahepoolne 95% CI ^b	(13,0; 20,1)	(7,0; 9,0)
Riskitiheduste suhe (POM + LD-Dex: HD-Dex) 2-poolne 95% CI ^c	0,45 (0,35; 0,59)	
Logaritmilise astaktesti kahepoolne p-väärtus ^d	< 0,001	

Märkus: CI = usaldusvahemik; IRAC = sõltumatu hindamiskomitee; NE = mittehinnatav.

^a Mediaan põhineb hinnangul Kaplani-Meieri meetodil.

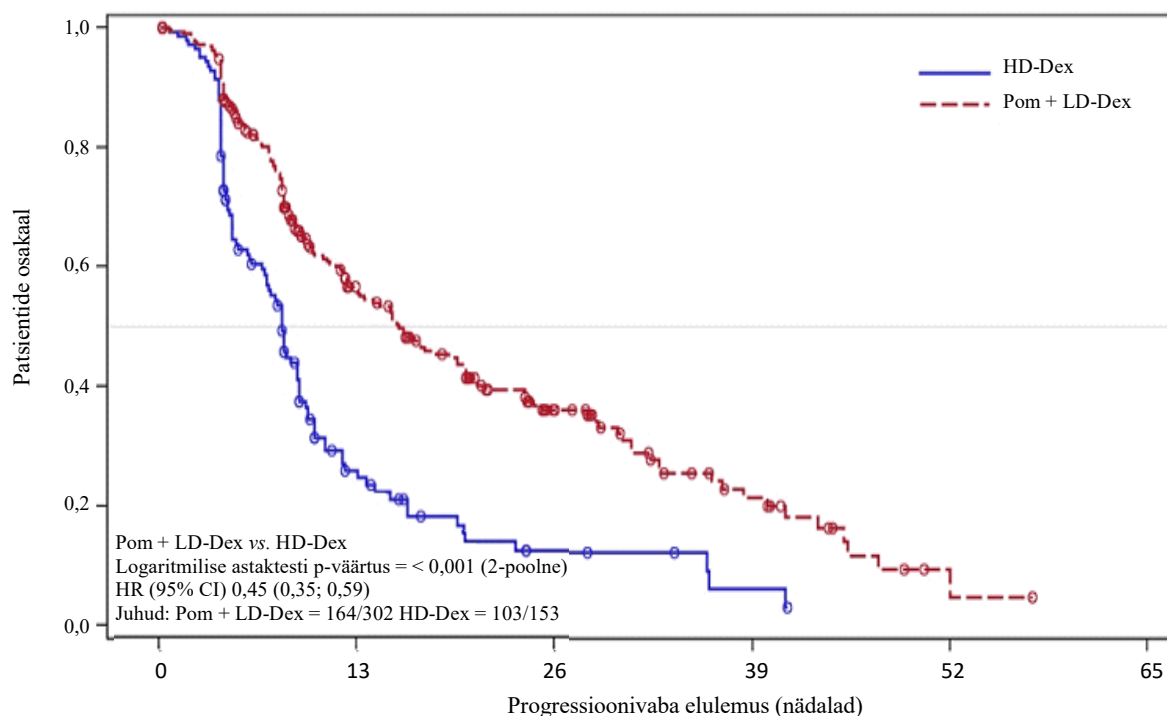
^b Progressioonivaba elulemuse aja 95% usaldusvahemik.

^c Coxi proportsionaalsete riskide mudeli põhjal, millega võrreldakse ravirühmade riskitegureid vanuserühmade (≤ 75 vs. > 75), haiguse populatsioonide (refraktaarne lenalidomiidi ja bortesomiibi suhtes vs. mitterefraktaarne mõlema toimeaine suhtes) ja varasemate müeloomiravide arvu ($= 2$ vs. > 2) järgi.

^d p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil, millel on samad stratifitseerimistegurid kui eeltoodud Coxi mudelil.

Andmekogumise lõppkuupäev: 07. september 2012

Joonis 2. Progressioonivaba elulemus IRAC-i hinnangul IMWG kriteeriumite põhjal (stratifitseeritud logaritmiline astaktest, ITT populatsioon)



Andmekogumise lõppkuupäev: 7. september 2012

Uuringu teisene tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS). Andmekogumise lõppkuupäevaks (7. september 2012) oli elus 226 patsienti (74,8%) POM + LD-Dex rühmas ja 95 patsienti (62,1%) HD-Dex rühmas. Kaplani-Meieri meetodil hinnatud OS-i mediaani ei ole POM + LD-Dex rühmas saavutatud, kuid see on eeldatavalt vähemalt 48 nädalat, mis on 95% CI alumine piir. HD-Dex rühma OS-i aja mediaan oli 34 nädalat (95% CI: 23,4; 39,9). 1 aasta haigusjuhu vaba määr oli POM + LD-Dex rühmas 52,6% ($\pm 5,72\%$) ja HD-Dex rühmas 28,4% ($\pm 7,51\%$). Kahe ravirühma üldise elulemuse vahe oli statistiliselt oluline ($p < 0,001$).

Tabelis 10 on kokkuvõtlikult esitatud ITT populatsiooni üldine elulemus. Joonisel 3 on esitatud ITT populatsiooni OS-i Kaplani-Meieri kõver.

PFS-i ja OS-i tulemusnäitajate põhjal soovitas sellele uuringule moodustatud andmeseirekomitee uuringu lõpule viia ja HD-Dex rühma patsiendid üle viia POM + LD-Dex rühma.

Tabel 10. Üldine elulemus: ITT populatsioon

	Statistilised andmed	POM + LD-Dex (N = 302)	HD-Dex (N = 153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Tsenseeritud	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Surnud	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Elulemuse aeg (nädalates)	Mediaan ^a	NE	34,0
	Kahepoolne 95% CI ^b	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Riskitiheduste suhe (POM + LD-Dex: HD-Dex) [kahepoolne 95% CI ^c]		0,53 [0,37; 0,74]	
Logaritmiline astaktest, kahepoolne p-väärtus ^d		< 0,001	

Märkus: CI = usaldusvahemik; NE = mittehinnatav.

^a Mediaan põhineb hinnangul Kaplani-Meieri meetodil.

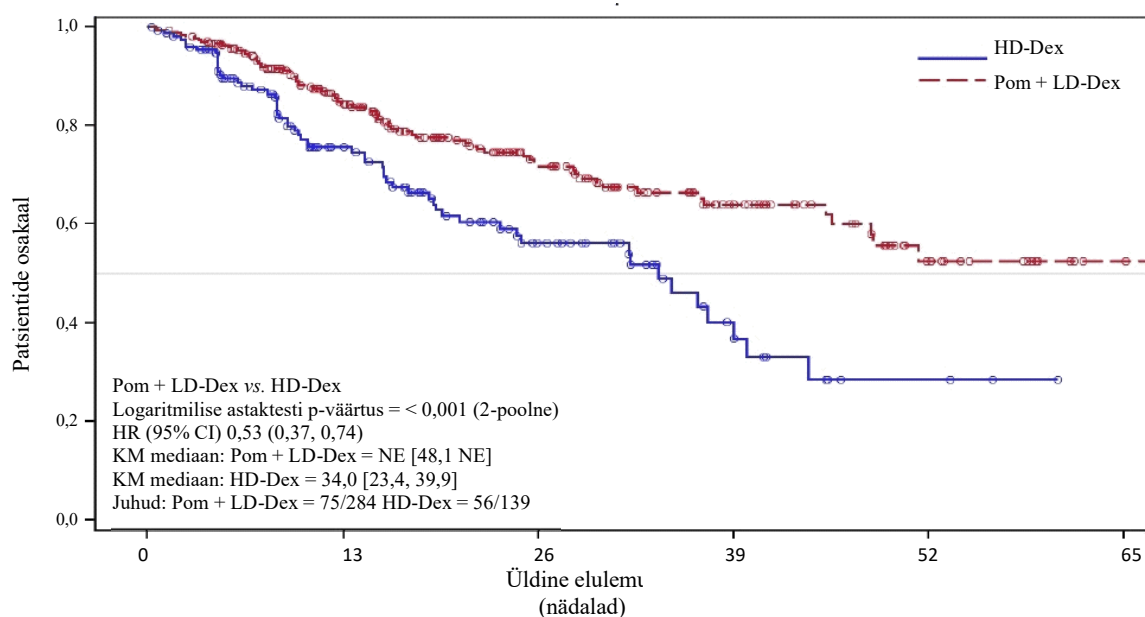
^b Üldise elulemuse aja 95% usaldusvahemik.

^c Coxi proportsionaalsete riskide mudeli põhjal, millega võrreldakse ravirühmade riskitegureid.

^d p-väärtus põhineb stratifitseerimata logaritmilisel astaktestil.

Andmekogumise lõppkuupäev: 7. september 2012

Joonis 3. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver (ITT populatsioon)



Andmekogumise lõppkuupäev: 7. september 2012

Lapsed

I faasi üheharulises avatud annuse eskaleerimisega uuringus määrati pomalidomiidi maksimaalseks talutavaks annuseks ja/või soovitatavaks II faasi annuseks lastel 2,6 mg/m² ööpäevas, mis manustatakse suu kaudu korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 21. päeval.

II faasi mitmekeskeskuselises avatud paralleelrühmadega uuringus, mis viidi läbi pomalidomiidiga ravitud 52 lapsel vanuses 4...18 aastat, kellel oli korduv või progresseeruv madalalt diferentseerunud glioom, medulloblastoom, ependümoom või difuusne ajutüve sillaosa glioom (*diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG) esmase asukohaga kesknärvisüsteemis, efektiivsust ei tõestatud.

II faasi uuringus saavutati kahel patsiendil madalalt diferentseerunud glioomi rühmas (N = 19) uuringuplaanis määratletud ravivastus; ühel neist patsientidest saavutati osaline ravivastus ja teisel esines pikaajaline stabiilne haigus, mille tulemusena oli objektiivse ravivastuse ja pikaajalise stabiilse haiguse esinemissagedus 10,5% (95% CI: 1,3; 33,1). Ühel ependümoomi rühma patsiendil (N = 9) esines pikaajaline stabiilne haigus, mille tulemusena oli objektiivse ravivastuse ja pikaajalise stabiilse haiguse esinemissagedus 11,1% (95% CI: 0,3; 48,2). Difusse ajutüve sillaosa glioomiga rühmas (N = 9) ega medulloblastoomi rühmas (N = 9) hinnatavatel patsientidel kinnitatud objektiivset ravivastust ega pikaajalist stabiilset haigust ei täheldatud. Mitte üheski selles II faasi uuringus hinnatud 4 paralleelrühmast esmast tulemusnäitajat objektiivse ravivastuse ja pikaajalise stabiilse haiguse esinemissageduse osas ei saavutatud.

Pomalidomiidi üldine ohutusprofiil lastel oli kooskõlas selle teadaoleva ohutusprofiiliga täiskasvanutel. Farmakokineetika parameetreid hinnati I ja II faasi uuringute integreeritud analüüsis ja need ei erinenud oluliselt täiskasvanud patsientidel täheldatutest (vt lõik 5.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pomalidomiidi imendumisel tekib maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas (C_{max}) 2 kuni 3 tunni jooksul ja pärast ühekordse suukaudse annuse manustamist imendub vähemalt 73%. Pomalidomiidi süsteemne saadavus (AUC) suureneb ligikaudu lineaarselt ja annusega proportsionaalselt. Korduval manustamisel on pomalidomiidi kuhjumise suhe AUC järgi 27%...31%.

Manustamine koos suure rasvasisaldusega ja kõrge kalorsusega toiduga aeglustab ravimi imendumist; selle tulemusena väheneb keskmine C_{max} vereplasmas ligikaudu 27% võrra, kuid imendumise üldist

ulatust mõjutab see minimaalselt, vähendades keskmist AUC-d 8% võrra. Seetõttu võib pomalidomiidi manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Pomalidomiidi keskmine näiv jaotusruumala (Vd/F) on tasakaalukontsentratsiooni tingimustes 62 kuni 138 l. Pomalidomiid jaotub tervete uuritavate spermas kontsentratsioonis, mis on ligikaudu 67% kontsentratsioonist vereplasmas 4 tundi pärast manustamist (ligikaudu T_{max}), manustatuna 4 päeva jooksul annuses 2 mg üks kord ööpäevas. *In vitro* on leitud, et pomalidomiidi enantiomeerid seonduvad inimese plasmavalkudega 12% kuni 44% ulatuses ja see ei sõltu kontsentratsioonist.

Biotransformatsioon

In vivo oli tervetel uuritavatel, kellele manustati ühekordne suukaudne annus [^{14}C]-pomalidomiidi (2 mg), pomalidomiid põhiline vereringes sisalduv komponent (ligikaudu 70% radioaktiivsusest vereplasmas). Ühtki metaboliiti tasemel > 10% lähteainest või kogu radioaktiivsusest vereplasmas ei leitud.

Radioaktiivsuse eritumise põhilised metabolismi teed on hüdroksüülimine koos sellele järgneva glükuronisatsiooniga või hüdroolüüs. *In vitro* olid CYP1A2 ja CYP3A4 põhilised ensüümid, mis osalesid pomalidomiidi CYP-vahendatud hüdroksüülimises, millele aitasid vähesel määral kaasa ka CYP2C19 ja CYP2D6. Pomalidomiid on ka P-glükoproteiini substraat *in vitro*. Pomalidomiidi samaaegne manustamine tugeva CYP3A4/5 ja P-gp inhibiitori ketokonasooliga või tugeva CYP3A4/5 indutseerija karbamasepiiniga ei mõjutanud pomalidomiidi süsteemset saadavust kliiniliselt olulisel määral. Pomalidomiidi samaaegne manustamine tugeva CYP1A2 inhibiitori fluvoksamiiniga koos ketokonasooliga suurendas pomalidomiidi keskmist süsteemset saadavust 107% võrra 90% usaldusvahemikuga [91% kuni 124%], võrreldes pomalidomiidi ja ketokonasooli koosmanustamisega. Teises uuringus, milles hinnati ainult CYP1A2 inhibiitori mõju metabolismi muutustele, suurendas ainult fluvoksamiini manustamine koos pomalidomiidiga pomalidomiidi keskmist süsteemset saadavust 125% võrra 90% usaldusvahemikuga [98% kuni 157%], võrreldes pomalidomiidi monoterapiiaga. CYP1A2 tugevate inhibiitorite (nt tsiprofloksatsiin, enoksatsiin ja fluvoksamiin) manustamisel koos pomalidomiidiga tuleb pomalidomiidi annust vähendada 50%. Pomalidomiidi manustamisel suitsetajatele, kellel tubaka suitsetamine teadaolevalt indutseerib CYP1A2 isovormi, ei erinenud pomalidomiidi süsteemne saadavus kliiniliselt olulisel määral pomalidomiidi süsteemsest saadavusest mitesuitsetajatel.

In vitro andmete põhjal ei ole pomalidomiid tsütokroom P-450 isoensüümide inhibeeri ega indutseeri ega inhibeeri ühtki uuritud ravimitransporterit. Pomalidomiidi manustamisel koos nende teede substraatidega ei ole kliiniliselt olulised koostoimed ootuspärased.

Eritumine

Pomalidomiidi eritumise poolväärtusaja mediaan vereplasmas on tervetel uuritavatel ligikaudu 9,5 tundi ja hulgimüeloomiga patsientidel ligikaudu 7,5 tundi. Pomalidomiidi keskmine kogu keha kliirens (CL/F) on ligikaudu 7...10 l tunnis.

Pärast [^{14}C]-pomalidomiidi (2 mg) ühekordset suukaudset manustamist tervetele uuritavatele eritus ligikaudu 73% ja 15% radioaktiivsusest annusest vastavalt uriini ja roojaga ning ligikaudu 2% ja 8% radioaktiivse süsiniku annusest eritus pomalidomiidina uriini ja roojaga.

Pomalidomiid metaboliseerub enne eritumist ulatuslikult ja tekkivad metaboliidid erituvad põhiliselt uriiniga. 3 põhilist uriinis sisalduvat metaboliiti (moodustuvad hüdroolüüsi teel või hüdroksüülimise ja sellele järgneva glükuronisatsiooni teel) moodustavad ligikaudu 23%, 17% ja 12% uriiniga erituvast annusest.

CYP-sõltuvad metaboliidid moodustavad ligikaudu 43% kogu erituvast radioaktiivsusest ning mitte-CYP-sõltuvad hüdroolüüsi metaboliidid moodustavad 25% ning muutumatul kujul erituv

pomalidomiid moodustas 10% (2% uriinis ja 8% roojas).

Populatsiooni farmakokineetika

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal, kasutades kahekambrilist mudelit, olid näiv kliirens (CL/F) ja näiv tsentraalne jaotusruumala (V_2/F) tervetel uuritavatel ja hulgimüeloomiga patsientidel sarnased. Perifeersetes kudedes jaotus pomalidomiid eelistatult kasvajas, sest patsientidel olid perifeerse jaotumise näiv kliirens (Q/F) ja perifeerne näiv jaotusruumala (V_3/F) vastavalt 3,7 ja 8 korda suuremad kui tervetel uuritavatel.

Lapsed

Pärast pomalidomiidi ühekordse suukaudse annuse manustamist korduva või progresseeruva esmase ajukasvajaga lastele ja noortele täiskasvanutele oli annustamisjärgne T_{max} -i mediaan 2...4 tundi ja vastas annusetasemetel 1,9, 2,6 ja 3,4 mg/m² vastavalt C_{max} -i (CV%) geomeetrilise keskmise väärtustele 74,8 (59,4%), 79,2 (51,7%) ja 104 (18,3%) ng/ml. $AUC_{0...24}$ ja $AUC_{0...inf}$ järgisid sarnaseid suundumusi ja kogu kontsentratsioon oli kahe väiksema annuse puhul vahemikus ligikaudu 700...800 h·ng/ml ja suure annuse puhul ligikaudu 1200 h·ng/ml. Hinnanguline poolväärtusaeg oli vahemikus ligikaudu 5...7 tundi. Vanuse ja steroidide kasutamise järgi stratifitseerimisel maksimaalse talutava annusega selgeid suundumusi ei leitud. Andmed näitasid üldiselt, et AUC suurenes peaaegu proportsionaalselt pomalidomiidi annuse suurenemisega, kuid C_{max} suurenes üldjuhul vähem kui proportsionaalselt.

I ja II faasi uuringu integreeritud analüüsis korduvate või progresseeruvate ajukasvajatega lastel määrati kindlaks pomalidomiidi farmakokineetika 70 patsiendil vanuses 4...20 aastat pärast suukaudset annustamist annusetasemetel 1,9 mg/m² ööpäevas kuni 3,4 mg/m² ööpäevas. Pomalidomiidi kontsentratsiooni ja aja profiile kirjeldati piisavalt ühe kambriga esmase imendumise ja eritumise farmakokineetika mudelis. Pomalidomiidil oli lineaarne ja ajast sõltumatu farmakokineetika mõõduka varieeruvusega. Pomalidomiidi CL/F-i, V_c/F -i, K_a ja viivitusaaja tüüpilised väärtused olid vastavalt 3,94 l/h, 43,0 l, 1,45 h⁻¹ ja 0,454 h. Pomalidomiidi lõplik eritumise poolväärtusaeg oli 7,33 tundi. Ükski testitud ühismuutujatest peale kehapindala, kaasa arvatud vanus ja sugu, ei mõjutanud pomalidomiidi farmakokineetikat. Kuigi kehapindala tuvastati pomalidomiidi CL/F-i ja V_c/F -i statistiliselt olulise ühismuutujana, ei peetud kehapindala mõju kontsentratsiooni parameetritele kliiniliselt oluliseks.

Pomalidomiidi farmakokineetikas lastel ja täiskasvanud patsientidel ei ole üldiselt olulisi erinevusi.

Eakad

Tervete uuritavate ja hulgimüeloomiga patsientide populatsiooni farmakokineetika analüüside põhjal ei mõjutanud vanus (19...83 aastat) olulisel määral suu kaudu manustatud pomalidomiidi eritumist. Kliinilistes uuringutes ei olnud pomalidomiidiga ravi saavatel eakatel (> 65 aastat) patsientidel annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid, et pomalidomiidi farmakokineetika parameetrid kahjustatud neerudega (kreatiniini kliirensi või hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni määra [eGFR] alusel) patsientidel ei erinenud oluliselt normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens ≥ 60 ml/min) patsientide omadest. Mõõduka neerukahjustusega (eGFR ≥ 30 kuni ≤ 45 ml/min/1,73 m²) patsientidel oli pomalidomiidi süsteemne saadavus (keskmine normaliseeritud AUC) 98,2%, 90% usaldusvahemikuga [77,4% kuni 120,6%] normaalse neerufunktsiooniga patsientidega võrreldes. Raske neerukahjustusega patsientidel, kes ei vajanud dialüüsi (kreatiniini kliirens < 30 või eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) oli pomalidomiidi süsteemne saadavus (keskmine normaliseeritud AUC) 100,2%, 90% usaldusvahemikuga [79,7% kuni 127,0%] normaalse neerufunktsiooniga patsientidega võrreldes. Dialüüsi vajavatel raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min, vajab dialüüsi) suurenes pomalidomiidi süsteemne saadavus (keskmine normaliseeritud AUC) 35,8% võrra, 90% CI [7,5% kuni 70,0%] võrreldes normaalse

neerufunktsiooniga patsientidega. Pomalidomiidi keskmise süsteemse saadavuse muutus igas nimetatud neerukahjustuse rühmas ei ole nii suur, et annust peaks kohandama.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel (määratletud Childi-Pugh' kriteeriumite kohaselt) olid farmakokineetilised parameetrid tervete patsientidega võrreldes mõõdukalt muutunud. Kerge maksakahjustusega patsientidel suurenes pomalidomiidi keskmine süsteemne saadavus tervete patsientidega võrreldes 51% võrra 90% usaldusvahemikuga [9% kuni 110%]. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel suurenes pomalidomiidi keskmine süsteemne saadavus tervete patsientidega võrreldes 58% võrra 90% usaldusvahemikuga [13% kuni 119%]. Raske maksakahjustusega patsientidel suurenes pomalidomiidi keskmine süsteemne saadavus tervete patsientidega võrreldes 72% võrra 90% usaldusvahemikuga [24% kuni 138%]. Üheski neist kahjustuse rühmadest ei olnud pomalidomiidi süsteemse saadavuse keskmine suurenemine sellises suurusjärgus, et oleks nõudnud manustamissageduse või annuse kohandamist (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringud

Rotid talusid pomalidomiidi annuste 50, 250 ja 1000 mg/kg ööpäevas korduvat manustamist 6 kuu jooksul hästi. Kahjulikke toimeid ei leitud kuni annuseni 1000 mg/kg ööpäevas (175-kordne süsteemse saadavuse suhe, võrreldes 4 mg kliinilise annusega).

Ahvidel hinnati pomalidomiidi korduvannuse uuringutes kestusega kuni 9 kuud. Neis uuringutes olid ahvid pomalidomiidi toimete suhtes tundlikumad kui rotid. Põhilised ahvidel tekkinud toksilisused olid seotud vereloome/lümforetikulaarse süsteemiga. Ahvide 9-kuulises uuringus annustega 0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg ja 1 mg/kg ööpäevas täheldati annuse 1 mg/kg ööpäevas kasutamisel haigestumist ja tehti varajane eutanaasia 6 loomal, põhjuseks immunosupressiivsed toimed (stafülokokkinfektsioon, lümfotsüütide vähenemine perifeerses vereringes, krooniline jämesoolepõletik, histoloogiline lümfotsütaarse reservi ammendumine ja luuüdi hüpetsellulaarsus) pomalidomiidi suurte kontsentratsioonide juures (15-kordne süsteemse saadavuse suhe, võrreldes 4 mg kliinilise annusega). Nende immunosupressiivsete toimete tõttu tuli teha 4 ahvile eutanaasia halva tervisliku seisundi tõttu (vesine väljaheide, isutus, isu vähenemine ja kehakaalu langus); nende loomade histopatoloogiline uuring näitas kroonilist jämesoolepõletikku ja peensoole hattude atrofiat. Stafülokokkinfektsiooni täheldati 4 ahvil; 3 neist loomadest allusid antibiootikumravile ja 1 suri ilma ravita. Lisaks sellele oli vajalik 1 ahvi eutanaasia ägedale müelogeensele leukeemiale vastava leiu tõttu; selle looma kliinilised nähud ja kliiniline patoloogia ja/või luuüdi muutused vastasid immunosupressioonile. Annuse 1 mg/kg ööpäevas kasutamisel täheldati ka minimaalset või kerget sapiteede proliferatsiooni koos sellega seotud ALP ja GGT tasemete tõusuga. Paranenud loomade hindamine näitas, et kõik raviga seotud leiud olid pöörduvad 8 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist, välja arvatud maksasiseste sapijuhade proliferatsioon, mida täheldati 1 loomal 1 mg/kg ööpäevas saanud rühmas. Täheldatud kõrvaltoimeteta annusetase (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) oli 0,1 mg/kg ööpäevas (0,5-kordne süsteemse saadavuse suhe, võrreldes 4 mg kliinilise annusega).

Genotoksilisus/kantserogeensus

Pomalidomiid ei olnud bakteriaalsetes ja imetajate mutatsioonide testides mutageenne ega kutsunud esile kromosoomihälbeid inimese perifeerse vere lümfotsüütides ega mikrotuumade moodustumist rottide luuüdi polükroomsetes erütrotsüütides kuni 2000 mg/kg ööpäevas annuste juures. Kantserogeensus ei ole uuritud.

Fertiilsus ja loote varane areng

Rottide fertiilsuse ja loote varase arengu uuringus manustati pomalidomiidi isas- ja emasloomadele annustes 25 mg/kg, 250 mg/kg ja 1000 mg/kg ööpäevas. Emaka uurimine 13. tiinusepäeval näitas elujõuliste loodete keskmise arvu vähenemist ja tiinuse katkemiste sagenemist kõigil annusetasemetel.

Seetõttu oli nende täheldatud kõrvaltoimeteta annusetase (NOAEL) < 25 mg/kg ööpäevas (AUC_{24h} oli 39 960 ng•h/ml (nanogramm•tund/milliliiter) sellel madalaimal uuritud annusetasemel ja süsteemne saadavus 99-kordne võrreldes 4 mg kliinilise annusega). Pomalidomiidi saanud isasloomade paaritamisel pomalidomiidi mittesaanud emasloomadega selles uuringus olid kõik emaka parameetrid kontrollrühmaga võrreldavad. Nende tulemuste põhjal tulenesid täheldatud toimed pomalidomiidi manustamisest emasloomadele.

Embrüo ja loote areng

Pomalidomiid oli rottidele ja küülikutele teratogeenne manustatuna peamisel organogeneesi perioodil. Rottide embrüo ja loote arengu toksilisuse uuringus täheldati kõikidel annusetasemetel (25 mg/kg, 250 mg/kg ja 1000 mg/kg ööpäevas) väärarengutena kusepõie puudumist, kilpnäärme puudumist ning lülisamba nimme- ja rindkerepiirkonna lülide osade (kesksed ja/või närvikaared) kokkukasvamist ja väärasendeid.

Emasloomal avalduvat toksilisust selles uuringus ei täheldatud. Seetõttu oli emaslooma täheldatud kõrvaltoimeteta annusetase (NOAEL) 1000 mg/kg ööpäevas ja arengutoksilisusega seotud NOAEL < 25 mg/kg ööpäevas (AUC_{24h} oli 17. tiinusepäeval selle väikseima testitud annusetasemega 34 340 ng•h/ml ja süsteemne saadavus 85-kordne võrreldes 4 mg kliinilise annusega). Küülikutel põhjustas pomalidomiidi kasutamine annustes 10 kuni 250 mg/kg embrüo ja loote väärarenguid. Südame anomaaliate sagenemist täheldati kõikide annustega, kuid annuses 250 mg/kg ööpäevas sagenesid need oluliselt. Annustel 100 ja 250 mg/kg ööpäevas sagenesid veidi tiinuse katkemised ja vähenesid veidi lootekaalud. Annusel 250 mg/kg ööpäevas kuulusid loote väärarengute hulka jäsemete anomaaliad (paindunud ja/või pöördunud ees- ja/või tagajäsemed, kinnitumata või puuduvad varbad) ja sellega seotud luustiku väärarengud (luustumata metakarpaalluu, varbalülide ja metakarpaalide vale asend, puuduvad varbad, luustumata varbalülid ja lühikesed luustumata või paindunud sääreluud); külgmise ajuvatsakese mõõdukas laienemine; parema rangluualuse arteri ebanormaalne asend; kopsude vahesagara puudumine; neeru madal asend; maksa morfoloogilised muutused; vaagna mittetäielik luustumine või luustumatus; rindkere roiete keskmise arvu suurenemine ja luustunud tarsaalide keskmise arvu vähenemine. Emaslooma kehamassi veidi vähenenud suurenemist, triglütseriidide taseme olulist vähenemist ning põrna absoluutse ja suhtelise massi olulist vähenemist täheldati annusetasemetega 100 mg/kg ja 250 mg/kg ööpäevas. Emaslooma NOAEL oli 10 mg/kg ööpäevas ja arenguga seotud NOAEL < 10 mg/kg ööpäevas (AUC_{24h} oli 19. tiinusepäeval selle väikseima testitud annusetasemega 418 ng•h/ml, mis sarnanes 4 mg kliinilise annusega saavutatud tasemega).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Isomalt
Krospovidoon (tüüp A)
Väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos
Naatriumstearüülfumaraat

Kapsli kest

Pomalidomide Krka 1 mg kõvakapslid:

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Indigokarmiin (E132)
Trükitint:
Šellak

Must raudoksiid (E172)
Kaaliumhüdroksiid

Pomalidomide Krka 2 mg kõvakapslid:

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Indigokarmiin (E132)
Trükitint:
Šellak
Titaandioksiid (E171)
Kaaliumhüdroksiid

Pomalidomide Krka 3 mg kõvakapslid:

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Indigokarmiin (E132)
Trükitint:
Šellak
Titaandioksiid (E171)
Kaaliumhüdroksiid

Pomalidomide Krka 4 mg kõvakapslid:

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Indigokarmiin (E132)
Trükitint:
Šellak
Titaandioksiid (E171)
Kaaliumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lahtitõmmatavad lapsekindlad üksikannuselised blistrid (OPA/Alu/PVC//PET/Alu), kalenderpakend: 14 x 1 või 21 x 1 kõvakapslit karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kapsleid ei tohi avada ega purustada. Kui pomalidomiidi pulbrit satub nahale, tuleb nahapiirkonda kohe hoolikalt pesta seebi ja veega. Pomalidomiidi sattumisel limaskestadele tuleb neid hoolikalt

veega loputada.

Tervishoiutöötajad ja hooldajad peavad blistri või kapsli käsitsemisel kandma ühekordselt kasutatavaid kindaid. Pärast käsitsemist tuleb kindad nahaga kokkupuute vältimiseks ettevaatlikult eemaldada, panna suletavasse polüetüleenist kilekotti ja hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Seejärel tuleb käsi pesta hoolikalt vee ja seebiga. Rasedad või naised, kes arvavad, et võivad olla rasedad, ei tohi seda blistrit või kapslit käsitseda (vt lõik 4.4).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Kasutamata ravim tuleb ravi lõppemisel tagastada apteekrile.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Pomalidomide Krka 1 mg kõvakapslid

14 x 1 kõvakapslit: EU/1/24/1832/001

21 x 1 kõvakapslit: EU/1/24/1832/002

Pomalidomide Krka 2 mg kõvakapslid

14 x 1 kõvakapslit: EU/1/24/1832/003

21 x 1 kõvakapslit: EU/1/24/1832/004

Pomalidomide Krka 3 mg kõvakapslid

14 x 1 kõvakapslit: EU/1/24/1832/005

21 x 1 kõvakapslit: EU/1/24/1832/006

Pomalidomide Krka 4 mg kõvakapslid

14 x 1 kõvakapslit: EU/1/24/1832/007

21 x 1 kõvakapslit: EU/1/24/1832/008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. juuli 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

KRKA – FARMA d.o.o.
V. Holjevca 20/E
10450 Jastrebarsko
Horvaatia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

1. Müügiloa hoidja peab vastava riikliku pädeva asutusega kooskõlastama kontrollitud juurdepääsu programmi üksikasjad ja rakendama selle programmi üleriigiliselt, tagamaks et:
 - enne ravimi väljakirjutamist (kui see on asjakohane ja vastab kokkuleppele riikliku pädeva asutusega – enne ravimi väljastamist) saavad kõik Pomalidomide Krka't välja kirjutada (ja väljastada) kavatsevad tervishoiutöötajad tervishoiutöötaja teabepaketi, milles on:
 - tervishoiutöötaja koolitusbrošüür;
 - patsientide koolitusbrošüürid;
 - patsiendikaart;

- riskiteadlikkuse vormid;
- teave uusima ravimi omaduste kokkuvõtte (SPC) leidmiseks.
- 2. Müügiloo hoidja peab igas liikmesriigis rakendama raseduse ennetusprogrammi (*Pregnancy Prevention Programme; PPP*). Raseduse ennetusprogrammi üksikasjad peavad olema kooskõlastatud iga liikmesriigi riikliku pädeva asutusega ja paika pandud enne ravimi turuletoomist.
- 3. Müügiloo hoidja peab enne ravimi turuletoomist kooskõlastama tervishoiutöötajate teabepaketi sisu iga liikmesriigi pädeva asutusega ja tagama, et need materjalid sisaldavad allpool kirjeldatud põhielemente.
- 4. Müügiloo hoidja peab kokku leppima kontrollitud juurdepääsu programmi elluviimise igas liikmesriigis.

Kohustuslikud põhielemendid

Tervishoiutöötaja teabepakett

Tervishoiutöötaja teabepakett peab sisaldama järgmisi elemente:

Tervishoiutöötaja koolitusbrošüür

- Lühike taustateave pomalidomiidi kohta.
- Määratud ravikuuri maksimaalne kestus:
 - Rasestumisvõimelistel naistel 4 nädalat
 - Meestel ja rasestumisvõimetutel naistel 12 nädalat
- Vajadus vältida kokkupuudet lootega pomalidomiidi teratogeensuse tõttu loomadele ning pomalidomiidi eeldatava teratogeense toime tõttu inimestele.
- Suunised tervishoiutöötajatele ja hooldajatele Pomalidomide Krka blistri või kapsli käsitlemiseks.
- Tervishoiutöötaja kohustused Pomalidomide Krka väljakirjutamisel või väljastamisel:
 - Kindlustada patsientide kõikehõlmav teavitamine ja nõustamine
 - Veenduda, et patsient on suuteline järgima Pomalidomide Krka ohutu kasutamise nõudeid
 - Varustada patsient vastava koolitusbrošüüri, patsiendikaardi ja/või samaväärse vahendiga
- Ohutusteave kõikidele patsientidele
 - Trombotsütoopenia kirjeldus ja ravijuhised, sh kliinilistes uuringutes ilmnunud esinemissagedused
 - Südamepuudulikkuse kirjeldus ja ravi
 - Riiklikud erinõuded pomalidomiidi väljakirjutamisele
 - Nõue tagastada kõik kasutamata kapslid ravi lõpus apteekrile
 - Patsient ei tohi ravi ajal (ega ravikatkestuste ajal) ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast Pomalidomide Krka kasutamise lõpetamist verd annetada
- Raseduse ennetusprogrammi (PPP) kirjeldus ning patsientide rühmitamine soo ja rasestumisvõime alusel
 - Raseduse ennetusprogrammi rakendamise algoritm
 - Rasestumisvõimelise naise määratlus ja toimingud, mida ravimi väljakirjutaja peab tegema, kui ta ei ole kindel
- Ohutusteave rasestumisvõimelistele naistele
 - Vajadus vältida loote kokkupuudet
 - Raseduse ennetusprogrammi kirjeldus
 - Tõhusa rasestumisvastase meetodi kasutamise vajadus (isegi kui naisel on amenorröa) ja tõhusa rasestumisvastase meetodi määratlus
 - Et ta peab oma rasestumisvastase meetodi vahetamise või selle kasutamise lõpetamise vajaduse korral teavitama:
 - Rasestumisvastast vahendit väljakirjutavat arsti pomalidomiidi kasutamisest
 - Pomalidomiidi väljakirjutavat arsti rasestumisvastase meetodi vahetamisest või selle kasutamise lõpetamisest
 - Rasedustestide tegemise kord
 - Teave sobivate testide kohta
 - Enne ravi alustamist

- Ravi ajal rasestumisvastase meetodi põhjal
 - Pärast ravi lõppu
- Vajadus raseduse kahtluse korral ravi Pomalidomide Krka'ga kohe lõpetada
- Vajadus võtta raseduse kahtluse korral kohe ühendust raviarstiga
- Ohutusteave meestele
 - Vajadus vältida loote kokkupuudet
 - Vajadus kasutada kondoomi, kui seksuaalpartner on rase või rasestumisvõimeline naine, kes ei kasuta tõhusat rasestumisvastast vahendit (isegi juhul, kui mehele on tehtud vasektoomia)
 - Ravi ajal Pomalidomide Krka'ga
 - Vähemalt 7 päeva jooksul pärast viimast annust
 - Ravi ajal Pomalidomide Krka'ga (sh ravikatkestuste ajal) ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist ei ole lubatud annetada spermat
 - Kui meessoost patsiendi partner rasestub patsiendi ravi ajal Pomalidomide Krka'ga või varsti pärast ravi Pomalidomide Krka'ga, peab mees sellest kohe teatama oma raviarstile
- Nõuded rasestumise korral
 - Korraldus naispatsiendi raseduse kahtluse korral lõpetada kohe ravi Pomalidomide Krka'ga
 - Patsient tuleb suunata teratoloogiale spetsialiseerunud või vastava pädevusega arsti konsultatsioonile diagnostiliseks hindamiseks ja nõustamiseks
 - Kohalikud kontaktandmed viivitamatuks teatamiseks raseduse kahtlusest
 - Rasedusest teavitamise vorm
- Kohalikud kontaktandmed kõrvaltoimetest teatamiseks

Patsientide koolitusbrošüürid

Patsientide koolitusbrošüürid peavad olema 3 tüüpi:

- Brošüür rasestumisvõimelistele naispatsientidele ja nende partneritele
- Brošüür rasestumisvõimetutele naispatsientidele
- Brošüür meespatsientidele

Kõik patsientide koolitusbrošüürid peavad sisaldama järgmisi elemente:

- Pomalidomiid on teratogeenne loomadele ja on eeldatavalt teratogeenne inimestele
- Pomalidomiid võib põhjustada trombotsütopeeniat ning vajalikud on regulaarsed vereanalüüsid
- Patsiendikaardi kirjeldus ja selle vajalikkuse põhjendus
- Juhised Pomalidomide Krka käsitlemiseks patsientidele, hooldajatele ja pereliikmetele
- Riiklikud või muud erinõuded Pomalidomide Krka väljastamiseks väljakirjutamisel
- Patsient ei tohi anda Pomalidomide Krka't kellelegi teisele
- Patsient ei tohi ravi ajal Pomalidomide Krka'ga (sh ravikatkestuste ajal) ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist olla veredoonor
- Patsient peab oma arstile teatama kõigist kõrvaltoimetest
- Pärast ravi lõppu tuleb kõik kasutamata kapslid tagastada apteekrile

Lisaks peab vastavates brošüürides olema järgmine teave.

Brošüür rasestumisvõimelistele naispatsientidele

- Vajadus vältida loote kokkupuudet
- Raseduse ennetusprogrammi kirjeldus
- Tõhusa rasestumisvastase vahendi kasutamise vajadus ja tõhusa rasestumisvastase vahendi määratlus
- Et ta peab oma rasestumisvastase meetodi vahetamise või selle kasutamise lõpetamise vajaduse korral teavitama:
 - Rasestumisvastast vahendit väljakirjutavat arsti pomalidomiidi kasutamisest
 - Pomalidomiidi väljakirjutavat arsti rasestumisvastase meetodi vahetamisest või selle kasutamise lõpetamisest

- Rasedustestide tegemise kord
 - Enne ravi alustamist
 - Ravi ajal (sh ravikatkestuste ajal) vähemalt iga 4 nädala järel, välja arvatud juhul kui on kinnitatud munajuhade kirurgiline sulgemine
 - Pärast ravi lõpetamist
- Vajadus raseduse kahtluse korral ravi Pomalidomide Krka'ga kohe lõpetada
- Vajadus raseduse kahtluse korral sellest kohe oma arstile teatada

Brošüür meessoost patsientidele

- Vajadus vältida loote kokkupuudet
- Vajadus kasutada kondoomi, kui seksuaalpartner on rase või rasestumisvõimeline naine, kes ei kasuta tõhusat rasestumisvastast vahendit (isegi juhul, kui mehele on tehtud vasektoomia)
 - Ravi ajal Pomalidomide Krka'ga (sh ravikatkestuste ajal)
 - Vähemalt 7 päeva jooksul pärast viimast annust
- Vajadus partneri rasestumisest kohe oma raviarstile teatada
- Ravi ajal Pomalidomide Krka'ga (sh ravikatkestuste ajal) ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist ei ole lubatud annetada spermat ehk seemnevedelikku

Patsiendikaart või samaväärne vahend

Patsiendikaart peab sisaldama järgmisi elemente:

- Kinnitus, et vastav nõustamine on toimunud
- Dokumenteeritud rasestumisvõime staatus
- Vastav kastike, mille arst märgib ristiga kinnitades, et patsient kasutab efektiivset rasestumisvastast vahendit (kui on rasestumisvõimeline naine)
- Rasedustestide kuupäevad ja tulemused

Riskiteadlikkuse vormid

Riskiteadlikkuse vorme peab olema 3 tüüpi:

- Rasestumisvõimelistele naistele
- Rasestumisvõimetutele naistele
- Meessoost patsientidele

Kõik riskiteadlikkuse vormid peavad sisaldama järgmisi elemente:

- hoiatus teratogeensuse riskist;
- patsiendid on saanud vastava nõustamise enne ravi alustamist;
- patsiendi kinnitus, et ta saab aru pomalidomiidi riskist ja raseduse ennetusprogrammi meetmetest;
- nõustamise kuupäev;
- patsiendi andmed, allkiri ja kuupäev;
- ravimi väljakirjutaja nimi, allkiri ja kuupäev;
- selle dokumendi eesmärk on (vastavalt raseduse ennetusprogrammis kirjeldatule): „Riskiteadlikkuse vormi eesmärk on kaitsta patsiente ja potentsiaalset loodet, tagades, et patsiendid on täielikult informeeritud ja mõistavad teratogeensuse ja muude pomalidomiidi kasutamisega seotud kõrvaltoimete riski. Tegemist ei ole lepinguga ja see ei vabasta kedagi tema kohustustest seoses ravimi ohutu kasutamise ja loote kokkupuute vältimisega.“

Rasestumisvõimelistele naistele riskiteadlikkuse vorm peab sisaldama lisaks:

- Kinnitust, et arst on patsienti teavitanud järgmisest:
 - vajadus vältida loote kokkupuudet;
 - kui ta on rase või planeerib rasedust, ei tohi ta pomalidomiidi võtta;
 - ta saab aru vajadusest vältida pomalidomiidi kasutamist raseduse ajal ning kasutada katkestusteta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid vähemalt 4 nädalat enne ravi alustamist, kogu ravi ajal ja vähemalt 4 nädalat pärast ravi lõppu;

- ta peab oma rasestumisvastase meetodi vahetamise või selle kasutamise lõpetamise vajaduse korral teavitama:
 - rasestumisvastast vahendit väljakirjutavat arsti Pomalidomide Krka kasutamisest;
 - Pomalidomide Krka't väljakirjutavat arsti rasestumisvastase meetodi vahetamisest või selle kasutamise lõpetamisest;
- rasedustestide tegemise vajadus, st enne ravi, ravi ajal vähemalt iga 4 nädala järel ja pärast ravi;
- vajadus raseduse kahtluse korral ravi Pomalidomide Krka'ga kohe lõpetada;
- vajadus võtta raseduse kahtluse korral kohe ühendust oma arstiga;
- ta ei tohi anda oma ravimit mitte ühelegi teisele inimesele;
- ta ei tohi loovutada verd ravi ajal (sh ravikatkestuste ajal) ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast Pomalidomide Krka'ga ravi lõpetamist;
- ta peab kasutamata kapslid pärast ravi lõpetamist tagastama apteekrile.

Rasestumisvõimetute naiste riskiteadlikkuse vorm peab sisaldama lisaks:

- kinnitust, et arst on patsienti teavitanud järgmisest:
 - ta ei tohi anda oma ravimit mitte ühelegi teisele inimesele;
 - ta ei tohi loovutada verd ravi ajal (sh ravikatkestuste ajal) ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast Pomalidomide Krka'ga ravi lõpetamist;
 - ta peab kasutamata kapslid pärast ravi lõpetamist tagastama apteekrile.

Meessoost patsientide riskiteadlikkuse vorm peab sisaldama lisaks:

- kinnitust, et tervishoiutöötaja on patsienti teavitanud järgmisest:
 - vajadus vältida loote kokkupuudet;
 - pomalidomiid eritub spermasse ning seksuaalvahekorra ajal raseda või rasestumisvõimelise naispartneriga, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast vahendit, on vaja kasutada kondoomi (isegi juhul, kui mehele on tehtud vasektoomia);
 - tema partneri rasestumisel peab ta oma raviarsti kohe teavitama ja kasutama alati kondoomi;
 - ta ei tohi anda oma ravimit mitte ühelegi teisele inimesele;
 - ravi ajal Pomalidomide Krka'iga (sh ravikatkestuste ajal) ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist ei tohi ta annetada verd ega spermat;
 - ta peab kasutamata kapslid pärast ravi lõpetamist tagastama apteekrile.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pomalidomide Krka 1 mg kõvakapslid

pomalidomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 1 mg pomalidomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab isomalti.

Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

kõvakapslid

14 x 1 kõvakapslit

21 x 1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

HOIATUS! Raskete sünnidefektide oht. Mitte kasutada raseduse ega imetamise ajal.

Te peate järgima Pomalidomiidi raseduse ennetusprogrammi.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat tuleb tagastada apteekrile.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Sloveenia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1832/001 14 x 1 kõvakapslit

EU/1/24/1832/002 21 x 1 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Pomalidomide Krka 1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pomalidomide Krka 1 mg kõvakapslid

pomalidomiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

KRKA

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

1. Painuta ja rebi
2. Tõmba kate ära

Kalenderpakend:

E
T
K
N
R
L
P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pomalidomide Krka 2 mg kõvakapslid

pomalidomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 2 mg pomalidomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab isomalti.

Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

kõvakapslid

14 x 1 kõvakapslit

21 x 1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

HOIATUS! Raskete sünnidefektide oht. Mitte kasutada raseduse ega imetamise ajal.

Te peate järgima Pomalidomiidi raseduse ennetusprogrammi.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat tuleb tagastada apteekrile.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Sloveenia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1832/003 14 x 1 kõvakapslit

EU/1/24/1832/004 21 x 1 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Pomalidomide Krka 2 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pomalidomide Krka 2 mg kõvakapslid

pomalidomiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

KRKA

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

1. Painuta ja rebi
2. Tõmba kate ära

Kalenderpakend:

E
T
K
N
R
L
P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pomalidomide Krka 3 mg kõvakapslid

pomalidomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 3 mg pomalidomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab isomalti.

Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

kõvakapslid

14 x 1 kõvakapslit

21 x 1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

HOIATUS! Raskete sünnidefektide oht. Mitte kasutada raseduse ega imetamise ajal.

Te peate järgima Pomalidomiidi raseduse ennetusprogrammi.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat tuleb tagastada apteekrile.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Sloveenia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1832/005 14 x 1 kõvakapslit

EU/1/24/1832/006 21 x 1 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Pomalidomide Krka 3 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pomalidomide Krka 3 mg kõvakapslid

pomalidomiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

KRKA

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

1. Painuta ja rebi
2. Tõmba kate ära

Kalenderpakend:

E
T
K
N
R
L
P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pomalidomide Krka 4 mg kõvakapslid

pomalidomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 4 mg pomalidomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab isomalti.

Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

kõvakapslid

14 x 1 kõvakapslit

21 x 1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

HOIATUS! Raskete sünnidefektide oht. Mitte kasutada raseduse ega imetamise ajal.

Te peate järgima Pomalidomiidi raseduse ennetusprogrammi.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat tuleb tagastada apteekrile.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Sloveenia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1832/007 14 x 1 kõvakapslit

EU/1/24/1832/008 21 x 1 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Pomalidomide Krka 4 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pomalidomide Krka 4 mg kõvakapslid

pomalidomiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

KRKA

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

1. Painuta ja rebi
2. Tõmba kate ära

Kalenderpakend:

E
T
K
N
R
L
P

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Pomalidomide Krka 1 mg kõvakapslid

Pomalidomide Krka 2 mg kõvakapslid

Pomalidomide Krka 3 mg kõvakapslid

Pomalidomide Krka 4 mg kõvakapslid

pomalidomiid

Pomalidomide Krka põhjustab eeldatavasti raskeid sünnidefekte ja võib põhjustada sündimata lapse surma.

- Ärge võtke seda ravimit, kui olete rase või võite rasestuda.
- Te peate järgima selle infolehe soovitusi raseduse vältimiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Pomalidomide Krka ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Pomalidomide Krka võtmist
3. Kuidas Pomalidomide Krka't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pomalidomide Krka't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Pomalidomide Krka ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Pomalidomide Krka

Pomalidomide Krka sisaldab toimeainena pomalidomiidi. See ravim on lähedane talidomiidile ja kuulub ravimite rühma, mis mõjutavad immuunsüsteemi (keha loomulikku kaitsevõimet).

Milleks Pomalidomide Krka't kasutatakse

Pomalidomide Krka'ga ravitakse täiskasvanuid, kellel on pahaloomuline kasvaja, mida nimetatakse hulgimüeloomiks.

Pomalidomide Krka't kasutatakse kas:

- koos **kahe teise ravimiga** – bortesomiibi (kasvajavastane keemiaravim) ja deksametasooniga (põletikuvastane ravim) isikutel, keda on eelnevalt vähemalt ühel korral ravitud muul viisil, sh lenalidomiidiga;

või

- koos **ühe teise ravimiga** – deksametasooniga isikutel, kelle müeloom on süvenenud, vaatamata vähemalt kahele eelnevale muule ravile, sh lenalidomiidi ja bortesomiibiga.

Mis on hulgimüeloom

Hulgimüeloom on vähivorm, mis kahjustab teatud tüüpi vere valgeliblesid (plasmarakke). Need rakud hakkavad kontrollimatult vohama ja kuhjuvad luuüdis. See kahjustab luid ja neere.

Hulgimüeloom ei ole üldjuhul väljaravitav. Selle haigusnähte ja sümptomeid on siiski võimalik raviga vähendada või mõneks ajaks kaotada. Seda nimetatakse ravivastuseks.

Kuidas Pomalidomide Krka toimib

Pomalidomide Krka toimib mitmel eri viisil:

- peatades müeloomirakkude arengu;
- stimuleerides immuunsüsteemi ründama vähirakke;
- peatades vähirakke verega varustavate veresoonte moodustumise.

Pomalidomide Krka kasutamisest koos bortesomiibi ja deksametasooniga saadav kasu

Pomalidomide Krka kasutamine koos bortesomiibi ja deksametasooniga isikutel, keda on eelnevalt vähemalt ühel korral ravitud muul viisil, võib peatada hulgemüeloomi süvenemise.

- Pomalidomiidi kasutamine koos bortesomiibi ja deksametasooniga peatas hulgemüeloomi taastekke keskmiselt kuni 11 kuuks, võrreldes 7 kuuga patsientidel, keda raviti ainult bortesomiibi ja deksametasooniga.

Pomalidomide Krka kasutamisest koos deksametasooniga saadav kasu

Pomalidomide Krka kasutamine koos deksametasooniga isikutel, keda on eelnevalt ravitud vähemalt kahel muul viisil, võib peatada hulgemüeloomi süvenemise.

- Pomalidomiidi kasutamine koos deksametasooniga peatas hulgemüeloomi taastekke keskmiselt kuni 4 kuuks, võrreldes 2 kuuga neil patsientidel, keda raviti ainult deksametasooniga.

2. Mida on vaja teada enne Pomalidomide Krka võtmist

Pomalidomide Krka't ei tohi võtta:

- kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, sest **Pomalidomide Krka on eeldatavasti sündimata lapsele kahjulik** (seda ravimit võtavad mehed ja naised peavad lugema allpool lõiku „Rasedus, raseduse vältimine ja imetamine – teave naistele ja meestele“).
- kui te olete võimeline rasestuma, välja arvatud juhul, kui järgite kõiki vajalikke meetmeid rasestumise vältimiseks (vt „Rasedus, raseduse vältimine ja imetamine – teave naistele ja meestele“). Kui te olete võimeline rasestuma, märgib teie arst ravimi igal väljakirjutamisel üles, et vajalikud meetmed on tarvitusele võetud, ja annab teile selle kinnituse.
- kui olete pomalidomiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et võite olla allergiline, pöörduge nõuande saamiseks oma arsti poole.

Kui te ei ole kindel, kas mõni nendest punktidest kehtib teie kohta, pidage enne Pomalidomide Krka võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pomalidomide Krka võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- Kui teil on varasemalt olnud verehüübeid. Ravi ajal Pomalidomide Krka'ga on teil suurem oht verehüüvete tekkeks veenides ja arterites. Teie arst võib soovitada teil võtta lisaks ravimeid (nt varfariini) või Pomalidomide Krka annust vähendada, et vähendada verehüüvete tekke tõenäosust.
- Kui teil on kunagi tekkinud allergiline reaktsioon, nt lööve, sügelus, turse, pearinglustunne või hingamisraskused sarnaste ravimite – talidomiidi või lenalidomiidi – võtmise ajal.
- Kui teil on olnud südameinfarkt, teil on südamepuudulikkus, hingamisraskused või kui te suitsetate, teil on kõrge vererõhk või kõrge kolesteroolitase.
- Kui teie kehas, kaasa arvatud luuüdis, on rohkesti kasvajakudet. See võib põhjustada seisundit, mille korral kasvavad lagunevad ja põhjustavad keemiliste ainete ebatavalisi tasemeid veres, mis võib põhjustada neerupuudulikkust. Teil võivad tekkida ka südame rütmihäired. Seda seisundit nimetatakse kasvaja lahustussündroomiks.
- Kui teil on või on olnud neuropaatia (käte või jalgade kipitustunnet või valu põhjustav närvikahjustus).
- Kui teil on või on kunagi olnud B-hepatiidi infektsioon. Ravi Pomalidomide Krka'ga võib põhjustada seda viirust kandvatel patsientidel B-hepatiidi viiruse taasaktiveerumist, mille tulemusena infektsioon kordub. Teie arst peab kontrollima, kas teil on kunagi olnud B-hepatiidi infektsioon.
- Kui teil tekivad või on varem olnud kombineeritult mis tahes järgmised sümptomid: lööve näol

või ulatuslik lööve, punetav nahk, kõrge palavik, gripilaadsed sümptomid, suurenenud lümfisõlmed (raske nahareaktsiooni nähud, mida nimetatakse ravimireaktsiooniks koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) või ülitundlikkussündroom ravimile, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) või Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS); vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”).

On oluline märkida, et pomalidomiidiga ravi saavatel hulgimüeloomiga patsientidel võib tekkida täiendavalt muid vähivorme, mistõttu teie arst peab teile selle ravimi määramisel kasu ja riski suhet hoolikalt hindama.

Teatage oma arstile või meditsiiniõele otsekohe, kui teil tekib ükskõik millal ravi ajal või pärast ravi mõni järgmistest nähtudest: nägemise ähmastumine, nägemiskaotus või kahelinägemine, kõnehäired, nõrkus kätes või jalgades, kõndimis- või tasakaaluhäired, püsiv tuimus, tundlikkuse vähenemine või kadumine, mälukaotus või segasus. Need kõik võivad olla raske ja potentsiaalselt surmaga lõppeva ajuhaiguse, progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) sümptomid. Kui teil esines neid sümptomeid juba enne ravi Pomalidomide Krka'ga, teatage arstile nende sümptomite mis tahes muutustest.

Pärast ravi lõppu peate te tagastama kõik kasutamata kapslid apteekrile.

Rasedus, raseduse vältimine ja imetamine – teave naistele ja meestele

Tuleb järgida järgmisi Pomalidomide Krka raseduse ennetusprogrammis esitatud nõudeid. Pomalidomide Krka'ga ravi saavad naised ei tohi rasestuda ega mehed sigitada last. Seda seetõttu, et pomalidomiid võib eeldatavasti kahjustada sündimata last. Teie ja teie partner peate kasutama selle ravimi võtmise ajal efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Naised

Ärge võtke Pomalidomide Krka't, kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Seda seetõttu, et see ravim võib eeldatavasti kahjustada sündimata last. Enne ravi alustamist peate arstile ütlema, kui te olete rasestumisvõimeline, isegi kui peate rasestumist ebatõenäoliseks.

Kui te olete rasestumisvõimeline:

- peate vähemalt 4 nädalat enne ravi algust, kogu ravi ajal ja vähemalt 4 nädalat pärast ravi lõpetamist kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit. Arutage oma arstiga, milline rasestumisvastane vahend on teile kõige sobivam;
- teie arst peab iga kord retsepti välja kirjutades veenduma, et te saate aru raseduse vältimiseks vajalikest meetmetest, mida tuleb rakendada;
- teie arst korraldab laboratoorsete rasedustestide tegemise enne ravi, ravi ajal vähemalt iga 4 nädala järel ja vähemalt 4 nädala möödumisel ravi lõpetamisest.

Kui te rasestute hoolimata ennetusmeetmetest:

- peate kohe ravi katkestama ja ütlema seda viivitamatult oma arstile.

Imetamine

Ei ole teada, kas Pomalidomide Krka eritub rinnapiima. Öelge oma arstile, kui imetate last või kavatsete last imetada. Arst annab teile nõu, kas peate imetamise lõpetama või imetamist jätkama.

Mehed

Pomalidomide Krka eritub inimese spermasse.

- Kui teie partner on rase või rasestumisvõimeline, peate kasutama seksuaalvahekorra ajal kondoomi kogu ravi jooksul ja 7 päeva jooksul pärast ravi lõppu.
- Kui teie partner rasestub teie ravi ajal Pomalidomide Krka'ga, öelge seda kohe oma arstile. Ka teie partner peab seda kohe oma arstile ütlema.

Te ei tohi olla seemnevedeliku ega sperma doonor ravi ajal ja 7 päeva vältel pärast ravi lõppemist.

Veredoonorlus ja vereanalüüsid

Te ei tohi olla veredoonor ravi ajal ja 7 päeva vältel pärast ravi lõppemist.

Enne ravi Pomalidomide Krka'ga ja ravi ajal tuleb teil korrapäraselt teha vereanalüüse. Seda seetõttu, et teie ravim võib vähendada nende vererakkude arvu, mis aitavad võidelda nakkuste vastu (vere valgelibled) ja nende vererakkude arvu, mis aitavad peatada veritsemist (vereliistakud).

Teie arst palub teil vereanalüüsi teha:

- enne ravi alustamist;
- üks kord nädalas esimese 8 ravinädala vältel;
- edaspidi vähemalt üks kord kuus seni, kuni te võtate Pomalidomide Krka't.

Nende analüüside tulemusena võib teie arst muuta teie Pomalidomide Krka annust või lõpetada teie ravi. Arst võib ka muuta annust või lõpetada ravi teie üldise tervisliku seisundi tõttu.

Lapsed ja noorukid

Pomalidomide Krka't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat.

Muud ravimid ja Pomalidomide Krka

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Seda seetõttu, et Pomalidomide Krka võib mõjutada mõne teise ravimi toimet. Mõned ravimid võivad mõjutada ka Pomalidomide Krka toimet.

Eelkõige öelge enne Pomalidomide Krka võtmist oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- teatud seenevastased ravimid, nt ketokonasool;
- teatud antibiootikumid (nt tsiprofloksatsiin, enoksatsiin);
- teatud antidepressandid, nt fluvoksamiin.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõnel inimesel tekib Pomalidomide Krka võtmisel väsimus, pearinglus, minestustunne, segasus või erksuse vähenemine. Sellisel juhul ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu ega masinaid.

Pomalidomide Krka sisaldab naatriumi ja isomalti

Pomalidomide Krka sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Pomalidomide Krka sisaldab isomalti. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimpreparaadi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Pomalidomide Krka't võtta

Pomalidomide Krka't peab teile määrama hulgimüüloomi ravis kogenud arst.

Võtke oma ravimeid alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Millal võtta Pomalidomide Krka't koos teiste ravimitega

Pomalidomide Krka koos bortesomiibi ja deksametasooniga

- Lisateavet bortesomiibi ja deksametasooni kasutamise ja toimete kohta lugege nende ravimite pakendi infolehtedest.
- Pomalidomide Krka't, bortesomiibi ja deksametasooni võetakse ravitsüklitena. Iga ravitsükkel kestab 21 päeva (3 nädalat).
- Vaadake järgmisest tabelist, mida 3-nädalase tsükli igal päeval võtta.
 - Vaadake iga päev tabelit ja leidke õige päev, et näha, milliseid ravimeid võtta.
 - Mõnel päeval võtate kõiki 3 ravimit ja mõnel päeval ainult 2 või 1 ravimit ning mõnel päeval ravimeid ei võeta.

POM: Pomalidomide Krka; **BOR:** bortesomiib; **DEX:** deksametasoon

1. kuni 8. ravitsükkel

Päev	Ravimi nimetus			
	POM	BOR	DEX	
1	√	√	√	
2	√		√	
3	√			
4	√	√	√	
5	√		√	
6	√			
7	√			
8	√	√	√	
9	√		√	
10	√			
11	√	√	√	
12	√		√	
13	√			
14	√			
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				

9. tsükkel ja sellele järgnevad tsüklid

Päev	Ravimi nimetus			
	POM	BOR	DEX	
1	√	√	√	
2	√		√	
3	√			
4	√			
5	√			
6	√			
7	√			
8	√	√	√	
9	√		√	
10	√			
11	√			
12	√			
13	√			
14	√			
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				

- Pärast iga 3-nädalase ravitsükli lõppu alustage järgmist tsüklit.

Pomalidomide Krka koos ainult deksametasooniga

- Täpsema teabe saamiseks deksametasooni kasutamise ja toimete kohta lugege selle ravimi pakendi infolehte.
- Pomalidomide Krka't ja deksametasooni võetakse ravitsükklitena. Iga tsükkel kestab 28 päeva (4 nädalat).
- Vaadake järgmisest tabelist, mida 4-nädalase tsükli igal päeval võtta.
 - Vaadake iga päev tabelit ja leidke õige päev, et näha, milliseid ravimeid võtta.
 - Mõnel päeval võtate mõlemat ravimit, mõnel päeval ainult 1 ravimit ning mõnel päeval ravimeid ei võeta.

POM: Pomalidomide Krka; **DEX:** deksametasoon

Päev	Ravimi nimetus	
	POM	DEX
1	√	√
2	√	
3	√	
4	√	
5	√	
6	√	
7	√	
8	√	√
9	√	
10	√	
11	√	
12	√	

Päev	Ravimi nimetus	
	POM	DEX
13	√	
14	√	
15	√	√
16	√	
17	√	
18	√	
19	√	
20	√	
21	√	
22		√
23		
24		
25		
26		
27		
28		

- Pärast iga 4-nädalase ravitsükli lõppu alustage järgmist tsüklit.

Kui palju Pomalidomide Krka't koos teiste ravimitega võtta

Pomalidomide Krka koos bortesomiibi ja deksametasooniga

- Pomalidomide Krka soovitatav algannus on 4 mg ööpäevas.
- Bortesomiibi soovitatava algannuse arvutab teie arst välja teie pikkuse ja kehakaalu põhjal (1,3 mg/m² kehapindala kohta).
- Deksametasooni soovitatav algannus on 20 mg ööpäevas. Kui te olete vanem kui 75 aastat, on soovitatav algannus siiski 10 mg ööpäevas.

Pomalidomide Krka koos ainult deksametasooniga

- Pomalidomide Krka soovitatav annus on 4 mg üks kord ööpäevas.
- Deksametasooni soovitatav algannus on 40 mg ööpäevas. Kui te olete vanem kui 75 aastat, on soovitatav algannus siiski 20 mg ööpäevas.

Teie arst võib vähendada Pomalidomide Krka, bortesomiibi või deksametasooni annust või peatada neist ühe või mitme ravimi kasutamise teie vereanalüüsi tulemuste või teie üldseisundi põhjal, teiste teie poolt võetavate ravimite (nt tsiprofloksatsiin, enoksatsiin ja fluvoksamiin) tõttu või kui ravi põhjustab kõrvaltoimeid (eriti löövet või turset).

Maksa- või neeruhaigete korral kontrollib arst teie seisundit selle ravimi kasutamise ajal väga hoolikalt.

Kuidas Pomalidomide Krka't võtta

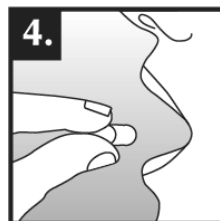
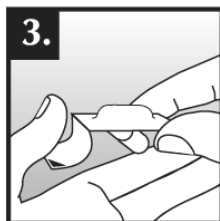
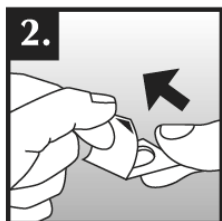
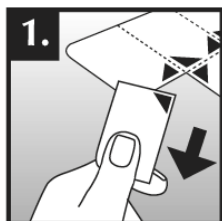
- Ärge purustage, avage ega närige kapsleid. Kui purunenud kapslist väljuv pulber satub nahale, peske nahka kohe hoolikalt vee ja seebiga.
- Tervishoiutöötajad, hooldajad ja pereliikmed peavad blistri või kapsli käsitsemisel kandma ühekordselt kasutatavaid kindaid. Pärast käsitsemist tuleb kindad nahaga kokkupuute vältimiseks ettevaatlikult eemaldada, panna suletavasse polüetüleenist kilekotti ja hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Seejärel tuleb käsi hoolikalt vee ja seebiga pesta. Rasedad või naised, kes arvavad, et võivad olla rasedad, ei tohi seda blistrit ega kapslit käsitseda.
- Neelake kapslid tervelt alla, soovitatavalt koos veega.
- Kapsleid võib võtta koos toiduga või ilma.
- Võtke oma kapsleid iga päev ligikaudu samal kellaajal.

Ravimi võtmine

Ärge proovige kapsleid blistrist välja suruda.

Kapsli blistrist väljavõtmiseks:

1. Hoidke blistri servast kinni ja rebige ettevaatlikult piki perforatsioonijoont, eraldades ühe blistripesa ülejäänutest.
2. Haarake fooliumkatte servast ja tõmmake see täielikult ära.
3. Kallutage kapsel oma peopessa.
4. Neelake kapsel alla tervelt, eelistatult koos veega.



Kui teie neerud ei tööta korralikult ja te saate dialüüsravi, annab teie arst teile nõu, kuidas ja millal Pomalidomide Krka't võtta.

Pomalidomide Krka'ga ravi kestus

Jätkake ravitsükleid, kuni arst annab juhise need lõpetada.

Kui te võtate Pomalidomide Krka't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Pomalidomide Krka't rohkem, kui ette nähtud, pidage nõu arstiga või pöörduge kohe haiglasse. Võtke ravimi pakend kaasa.

Kui te unustate Pomalidomide Krka't võtta

Kui te unustate Pomalidomide Krka't võtta ettenähtud päeval, võtke järgmine kapsel järgmisel päeval nagu tavaliselt. Ärge suurendage võtetavate kapslite arvu, kui Pomalidomide Krka jäi eelmisel päeval võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Katkestage Pomalidomide Krka kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest – te võite vajada kiiresti arstiabi:

- Palavik, külmavärinad, kurguvalu, köha, suuhaavandid või mis tahes muud infektsiooninähud (infektsiooniga võitlevate vere valgeliblede vähesuse tõttu).
- Põhjusteta veritsemine või verevalumid, sh ninaverejooksud ja soole- või maoverejooksud (toime tõttu vererakkudele, mida nimetatakse vereliistakuteks).
- Kiire hingamine, pulsi kiirenemine, palavik ja külmavärinad, väga vähene uriini eritumine või kusepeetus, iiveldus ja oksendamine, segasus, teadvusetus (veremürgistuse ehk sepsise või septilise šoki tõttu).
- Raske, püsiv või verine kõhulahtisus (võib esineda koos kõhuvalu või palavikuga), mida põhjustab bakter nimega *Clostridium difficile*.
- Valu rinnus või sääre valu ja turse, eelkõige sääre alaosas või sääremarjas (mida põhjustab verehüüve).
- Hingeldus (tõsise rindkereinfektsiooni, kopsupõletiku, südamepuudulikkuse või verehüübe

tõttu).

- Näo, huulte, keele ja kõri turse, mis võib põhjustada hingamisraskust (tõsist tüüpi allergiliste reaktsioonide tõttu, mida nimetatakse angioödeemiks ja anafülaktiliseks reaktsiooniks).
- Teatud tüüpi nahavähk (lamerakuline kartsinoom ja basaarakuline kartsinoom), mis võib põhjustada naha välimuse muutust või vohandeid; kui te märkate Pomalidomide Krka kasutamise ajal oma nahal muutusi, rääkige sellest oma arstile niipea kui võimalik.
- B-hepatiidi viirusinfektsiooni taastekkimine, mis võib põhjustada naha ja silmade kollaseks muutumist, uriini värvumist tumepruuniks, kõhuvalu paremal pool, palavikku ja iiveldust või oksendamist. Rääkige kohe oma arstile, kui märkate mõnda neist sümptomitest.
- Laiaulatuslik lööve, kõrge kehatemperatuur, suurenenud lümfisõlmed ja teisi elundeid haaravad sümptomid (ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ehk DRESS-sündroom või ravimi ülitundlikkusreaktsioon, toksiline epidermaalne nekrolüüs või Stevensi-Johnsoni sündroom). Nende sümptomite tekkimisel lõpetage pomalidomiidi kasutamine ja võtke kohe ühendust oma arstiga või otsige viivitamatult arstiabi. Vt ka lõik 2.

Lõpetage Pomalidomide Krka võtmine ja pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mõnda eespool nimetatud tõsistest kõrvaltoimetest – te võite vajada kiireloomulist ravi.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- Õhupuudus (düspnoe).
- Kopsuinfektsioonid (kopsupõletik ja bronhiit).
- Nina, ninakõrvalurgete ja kõri bakteriaalsed või viirusinfektsioonid.
- Gripilaadsed sümptomid (gripp).
- Vere punaliblede vähesus, mis võib põhjustada aneemiat, põhjustades väsimust ja nõrkust.
- Kaaliumisisalduse vähenemine veres (hüpokaleemia), mis võib põhjustada nõrkust, lihaskrampe, lihasevalu, südamepekslemist, kipitustunnet või tuimust, õhupuudust, meeleolumuutusi.
- Kõrge veresuhkru tase.
- Kiire ja ebaregulaarne südametöö (kodade virvendus).
- Isu kaotus.
- Kõhukinnisus, kõhulahtisus või iiveldus.
- Oksendamine.
- Kõhuvalu.
- Energiapuudus.
- Raskused uinumise või unes püsimisega.
- Pearinglus, värin.
- Lihasspasm, lihasnõrkus.
- Luuvalu, seljavalu.
- Naha tuimus, kipitus või kõrvetustunne, käe- või jalavalu (perifeerne sensoorne neuropaatia).
- Kehaturse, sh käsivarte või jalgade turse.
- Lööbed.
- Kuseteede infektsioon, mis võib põhjustada urineerimisel kõrvetustunnet või sagedamat urineerimisvajadust.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- Kukkumine.
- Koljusisene verejooks.
- Käelabade, käsivarte, jalalabade ja jalgade liikumisvõime või tundlikkuse vähenemine närvikahjustuse tõttu (perifeerne sensomotoorne neuropaatia).
- Naha tuimus, sügelus ja torkimistunne (paresteesia).
- Pöörlemistunne peas, mis raskendab püstitõusmist ja normaalset liikumist.
- Vedelikust põhjustatud tursed.
- Nõgestõbi (urtikaaria).
- Nahasügelus.
- Vöötohatis.
- Südameinfarkt (valu rinnus, mis levib käsivartesse, kaela, lõuga; higistamine ja õhupuudus; iiveldus või oksendamine).

- Valu rinnus, rindkereinfektsioon.
- Vererõhu tõus.
- Vere puna- ja valgeliblede ning vereliistakute arvu samaaegne vähenemine (pantsütopeenias), mistõttu teil on soodumus veritsuste ja verevalumite tekkeks. Te võite tunda väsimust, nõrkust ja õhupuudust ning teil on suurem tõenäosus infektsioonide tekkeks.
- Lümfotsüütide (üks liik vere valgeliblesid) arvu vähenemine, sageli infektsiooni tõttu (lümfopenia).
- Vere magneesiumisisalduse vähenemine (hüpomagneesemia), mis võib põhjustada väsimust, üldist nõrkust, lihaskrampe ja ärrituvust ning võib kutsuda esile vere madalat kaltsiumitaset (hüpokaltseemiat), mis võib põhjustada käte, jalgade või huulte tuimust ja kipitustunnet, lihaskrampe, lihasnõrkust, uimasust, segasust.
- Vere madal fosfaadisisaldus (hüpopofosfateemia), mis võib põhjustada lihasnõrkust ja ärrituvust või segasust.
- Vere kõrge kaltsiumisisaldus (hüperkaltseemia), mis võib põhjustada reflekside aeglustumist ja skeetilihaste nõrkust.
- Vere kõrge kaaliumisisaldus, mis võib põhjustada südame rütmihäireid.
- Vere madal naatriumisisaldus, mis võib põhjustada väsimust ja segasust, lihastõmbusi, krambihooge (epilepsiahooge) või koomat.
- Kusi happesuse tõus veres, mis võib põhjustada liigesepõletikku, mida nimetatakse podagraiks.
- Madal vererõhk, mis võib põhjustada pearinglust või minestamist.
- Suu valulikkus või kuivus.
- Maitsetundlikkuse muutused.
- Kõhupiirkonna turse.
- Segasustunne.
- Masendustunne (depressioon).
- Teadvuse kaotus, minestamine.
- Nägemise hägustumine (kae).
- Neerukahjustus.
- Kusepeetus.
- Normist erinevad maksatalitluse laboratoorsed näitajad.
- Vaagnapiirkonna valu.
- Kehakaalu langus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- Insult.
- Maksapõletik (hepatiit), mis võib põhjustada nahasügelust, naha ja silmavalgete kollasust (kollatõbe), heledat väljaheidet, uriini tumedaks värvumist ja kõhuvalu.
- Vähirakkude lagunemine, mille tulemusena vabaneb vereringesse toksilisi ühendeid (kasvaja lahustussündroom); see võib põhjustada neeruprobleeme.
- Kilpnäärme alatalitus, millega võivad kaasneda sellised sümptomid, nagu väsimus, letargia, lihasnõrkus, südame aeglane löögisagedus, kehakaalu tõus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Siiratud elundi (nt süda või maks) äratõukereaktsioon.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Pomalidomide Krka't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Kasutamata ravim tuleb tagastada pärast ravi lõppu apteekrile. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Pomalidomide Krka sisaldab

- Toimeaine on pomalidomiid.
- Teised koostisosad kapsli sisus on isomalt, krospovidoon (tüüp A), väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos ja naatriumstearüülfumaraat.

Pomalidomide Krka 1 mg kõvakapslid:

- Üks kõvakapsel sisaldab 1 mg pomalidomiidi.
- Teised koostisosad kapsli kesta on želatiin, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), indigokarmiin (E132) ja trükitint (shellak, must raudoksiid (E172), kaaliumhüdroksiid).

Pomalidomide Krka 2 mg kõvakapslid:

- Üks kõvakapsel sisaldab 2 mg pomalidomiidi.
- Teised koostisosad kapsli kesta on želatiin, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), indigokarmiin (E132) ja trükitint (shellak, titaandioksiid (E171), kaaliumhüdroksiid).

Pomalidomide Krka 3 mg kõvakapslid:

- Üks kõvakapsel sisaldab 3 mg pomalidomiidi.
- Teised koostisosad kapsli kesta on želatiin, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), indigokarmiin (E132) ja trükitint (shellak, titaandioksiid (E171), kaaliumhüdroksiid).

Pomalidomide Krka 4 mg kõvakapslid:

- Üks kõvakapsel sisaldab 4 mg pomalidomiidi.
- Teised koostisosad kapsli kesta on želatiin, titaandioksiid (E171), indigokarmiin (E132) ja trükitint (shellak, titaandioksiid (E171), kaaliumhüdroksiid).

Vt lõik 2 „Pomalidomide Krka sisaldab naatriumi ja isomalti“.

Kuidas Pomalidomide Krka välja näeb ja pakendi sisu

Pomalidomide Krka 1 mg kõvakapslid (kapslid):

Želatiinist kõvakapslid, suurus 2. Kapsli pikkus: $17,3 \pm 0,5$ mm. Kapslikorpus on helekollane kuni pruunikaskollane ja sellel on must märgis „1“. Kapslikaas on sinine. Kapsel sisaldab helekollast kuni kollast pulbrit.

Pomalidomide Krka 2 mg kõvakapslid (kapslid):

Želatiinist kõvakapslid, suurus 2. Kapsli pikkus: $17,3 \pm 0,5$ mm. Kapslikorpus on oranž kuni pruunikasoranž ja sellel on valge märgis „2“. Kapslikaas on sinine. Kapsel sisaldab helekollast kuni kollast pulbrit.

Pomalidomide Krka 3 mg kõvakapslid (kapslid):

Želatiinist kõvakapslid, suurus 2. Kapsli pikkus: $17,3 \pm 0,5$ mm. Kapslikorpus on sinakasroheline ja sellel on valge märgis „3“. Kapslikaas on sinine. Kapsel sisaldab helekollast kuni kollast pulbrit.

Pomalidomide Krka 4 mg kõvakapslid (kapslid):

Želatiinist kõvakapslid, suurus 2. Kapsli pikkus: $17,3 \pm 0,5$ mm. Kapslikorpus on helesinine ja sellel

on valge märgis „4“. Kapslikaas on sinine. Kapsel sisaldab helekollast kuni kollast pulbrit.

Pomalidomide Krka on saadaval karpides, mis sisaldavad 14 x 1 või 21 x 1 kõvakapslit lahtitõmmatavates lapsekindlates üksikannuselistes blistrites (kalenderpakend).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Sloveenia

Tootja

KRKA – FARMA d.o.o.
V. Holjevca 20/E
10450 Jastrebarsko
Horvaatia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf.: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)