

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pomalidomide Zentiva 1 mg kõvakapslid
Pomalidomide Zentiva 2 mg kõvakapslid
Pomalidomide Zentiva 3 mg kõvakapslid
Pomalidomide Zentiva 4 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pomalidomide Zentiva 1 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 1 mg pomalidomiidi.

Pomalidomide Zentiva 2 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 2 mg pomalidomiidi.

Pomalidomide Zentiva 3 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 3 mg pomalidomiidi.

Pomalidomide Zentiva 4 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 4 mg pomalidomiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel)

Pomalidomide Zentiva 1 mg kõvakapslid

Punane kapslikaas ja kollane kapslikorpus, millele on trükitud valge tindiga „PLM 1“, želatiinist kõvakapsel suurus 4 (pikkusega ligikaudu 14,3 mm).

Pomalidomide Zentiva 2 mg kõvakapslid

Punane kapslikaas ja oranž kapslikorpus, millele on trükitud valge tindiga „PLM 2“, želatiinist kõvakapsel suurus 2 (pikkusega ligikaudu 18 mm).

Pomalidomide Zentiva 3 mg kõvakapslid

Punane kapslikaas ja türkiissinine kapslikorpus, millele on trükitud valge tindiga „PLM 3“, želatiinist kõvakapsel suurus 2 (pikkusega ligikaudu 18 mm).

Pomalidomide Zentiva 4 mg kõvakapslid

Punane kapslikaas ja tumesinine kapslikorpus, millele on trükitud valge tindiga „PLM 4“, želatiinist kõvakapsel suurus 2 (pikkusega ligikaudu 18 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Pomalidomide Zentiva kombinatsioonis deksametasooniga on näidustatud retsidiiveerunud 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...14. päeval.

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

Bortesomiibi soovitatav algannus on 1,3 mg/m² 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 mg/m ²)	•			•				•			•										

[illegible]

Pomalidomiidi annuse muutmine või ravi katkestamine

Juhised manustamise katkestamise või annuse vähendamise kohta pomalidomiidiga seotud kõrvaltoimete tekkimisel on tabelis 2 ja annusetasemed on määratletud alljärgnevas tabelis 3.

Tabel 2. Pomalidomiidi annuse muutmise juhised[∞]4

Muu Muud pomalidomiidiga seotud ≥ 3 . astme kõrvaltoimed	Katkestada ravi pomalidomiidiga ravitsükli lõpuni. Jätkata järgmises ravitsükklis eelnevast ühe taseme võrra väiksema annusega (kõrvaltoime peab olema enne manustamise taasalustamist kadunud või vähenenud ≤ 2 . astmeni).
---	---

[∞] 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 ja 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% (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Bortesomiibi annuse muutmine või ravi katkestamine

Juhiseid manustamise katkestamise või annuse vähendamise kohta 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 tegema otsuse manustamise katkestamise või taasalustamise kohta, lähtudes ravimi omaduste kokkuvõttest.

Tabel 4. Deksametasooni annuse muutmise juhised

Toksilisus	Annuse muutmine
Düspepsia 1...2. aste	Jätkata sama annusega ja ravida H ₂ -retseptori antagonistiga 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.
Ödeem ≥ 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 vajaduse korral insuliini või suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ravimitega.
Äge pankreatiit	Lõpetada deksametasoon raviskeemis.
Teised deksametasooniga seotud ≥ 3 . astme kõrvaltoimed	Katkestada deksametasooni manustamine kuni kõrvaltoime taandub raskusastmeni ≤ 2 . Alustada uuesti eelnevast ühe taseme võrra väiksema annusega.

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

Tabel 5. Deksametasooni annuse vähendamine

Annusetase	≤ 75 -aastased Annus (1...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...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 ja ei talu annust 8 mg või patsient on > 75 -aastane ja ei talu annust 4 mg.

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

Pomalidomiid kombinatsioonis deksametasooniga

Pomalidomiidii soovitatav algannus on 4 mg, mis võetakse üks kord ööpäevas suu kaudu, iga 28-päevase tsükli 1...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 muutmise või ravi katkestamine

Juhised manustamise katkestamise või annuse vähendamise kohta 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 tegema otsuse annustamise katkestamise või taasalgustamise kohta, lähtudes 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 ja ei talu annust 10 mg või patsient on > 75-aastane ja ei talu annust 8 mg.

Erirühmad

Eakad

Pomalidomiidi annuse kohandamine ei ole vajalik.

Pomalidomiid kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga

Patsientidel vanuses > 75 aasta on deksametasooni algannus:

- 1...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 aasta 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 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.

Pomalidomide Zentiva 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, toiduga või ilma. Kui patsient unustab ühel päeval pomalidomiidi annuse võtta, peab patsient võtma tavalise määratud annuse järgmisel päeval ettenähtud ajal. Patsient ei tohi korrigeerida annust, et korvata eelmistel päevadel vahele jäänud annuseid.

Kapsli väljutamiseks blistrist on soovitatav vajutada ainult kapsli ühele otsale, vähendades niimoodi kapsli deformeerumise või purunemise ohtu.

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 abiaine(te) 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 ja eluohtlikke sünnidefekte. Pomalidomiid oli teratogeenne rottidele ja küülikutele, manustatuna põhilise organogeneesi perioodil (vt lõik 5.3).

Kõikide patsientide puhul peavad olema täidetud raseduse ennetusprogrammi nõuded, välja arvatud juhtudel, kui on usaldusväärne tõendus selle kohta, et patsient ei ole võimeline rasestuma.

Rasestumisvõimetu naise definitsioonikriteeriumid

Naispatsienti või meespatsiendi naispartnerit tuleb pidada rasestumisvõimetuks, 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 hüsterektomia,
- XY-genotüüp, Turneri sündroom, emaka agenees.

Nõustamine

Rasestumisvõimelistele naistele on pomalidomiid vastunäidustatud, välja arvatud juhtudel, kus on täidetud kõik järgnevad tingimused.

- Patsient saab aru eeldatavast teratogeensusohust 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 ravi alustamise vajalikkusest, niipea kui pomalidomiid on negatiivse rasedustesti järgselt väljastatud.
- Patsient saab aru laboratoorse rasedusuuringu vajalikkusest ja nõustub rasedusuuringu tegemisega vähemalt iga 4 nädala järel, välja arvatud munajuha kindla steriliseerimise puhul.
- Patsient kinnitab, et saab aru pomalidomiidi kasutamisega kaasnevatest ohtudest ja vajalikest ettevaatusabinõudest.

Ravimi väljakirjutaja peab rasestumisvõimeliste naiste korral tagama järgnevat:

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

Pomalidomiidiga ravitavate meespatsientide kohta näitasid farmakokineetilised andmed, et pomalidomiidi sisaldub inimese spermas ravi ajal. Ettevaatusabinõuna ja võttes arvesse potentsiaalselt pikenenud eliminatsiooniajaga erirühmi, näiteks maksakahjustusega patsiente, peavad kõikide pomalidomiidiga ravitavate meespatsientide korral olema täidetud järgmised tingimused.

- Patsient saab aru eeldatavast teratogeensusohust, mis kaasneb 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 seksuaalvahekorda raseda või rasestumisvõimelise naisega, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast vahendit. See hõlmab ka mehi, kellele on tehtud vasektoomia, ning nad peavad kasutama kondoomi seksuaalvahekorra ajal rasedaga või rasestumisvõimelise naisega, sest seemnevedelik võib sisaldada pomalidomiidi ka spermatoosidide puudumisel.
- Patsient saab aru, et kui tema naispartner rasestub patsiendi ravi ajal pomalidomiidiga või 7 päeva jooksul pärast tema pomalidomiidiga ravi lõppu, peab patsient sellest kohe oma raviarstile teatama ning soovitatav on suunata naispartner hindamiseks ja nõustamiseks teratoloogia eriarsti või kogemustega arsti juurde.

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 depoopreparaat;
- munajuhade ligeerimine;
- seksuaalne vahekord kindla meespartneriga, kellel on teostatud vasektoomia; vasektoomia peab olema kinnitatud kahe negatiivse sperma analüüsiga;
- ovulatsiooni pärssivad progesterooni sisaldavad pillid (st desogestreel).

Pomalidomiidi ja deksametasooniga ravitavatel hulgimüeloomiga patsientidel on suurenenud risk venoosse trombemboolia tekkeks, mistõttu ei ole kombineeritud suukaudsed rasestumisvastased ravimid soovitatavad (vt ka lõik 4.5). Kui patsient kasutab suukaudset kombineeritud rasestumisvastast ravimit, peab patsient minema üle ühele ülalnimetatud tõhusatest meetoditest. Venoosse trombemboolia risk püsib 4...6 nädala jooksul pärast suukaudse kombineeritud 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 iseäranis neutropeeniaga patsientidele.

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.

Rasedusuuring

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

Enne ravi alustamist

Rasedusuuring meditsiinilise järelevalve tingimustes tuleb teha vastuvõtul, kui pomalidomiid välja kirjutatakse, või 3 päeva jooksul enne ravimi väljakirjutamist eeldusel, et patsient on kasutanud efektiivset rasestumisvastast vahendit vähemalt 4 nädala jooksul. Uuring peab tagama, et patsient ei ole rase, alustades ravi pomalidomiidiga.

Jälgimine ja ravi lõpetamine

Meditsiinilise järelevalve tingimustes tehtavat rasedusuuringut tuleb korrata vähemalt iga 4 nädala järel, k.a vähemalt 4 nädalat pärast ravi lõppu, välja arvatud munajuhade tõendatud kirurgilise sulgemise puhul. Need rasedusuuringud tuleb teha vastuvõtul, kui pomalidomiid välja kirjutatakse, või 3 päeva jooksul enne seda.

Täiendavad ettevaatusabinõud

Patsiente tuleb juhendada, et nad ei annaks seda ravimit ühelegi teisele isikule ja viiksid ravi lõppemisel kõik kasutamata kapslid tagasi apteeki.

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

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

Koolitusmaterjalid, piirangud määramisele ja väljastamisele

Müügiloa hoidja ülesandeks on varustada tervishoiutöötajad koolitusmaterjalidega, et aidata patsientidel vältida loote kokkupuutumist pomalidomiidiga, rõhutades pomalidomiidi eeldatavat teratogeensust, andes nõu ravieelse kontratseptsiooni osas ja juhiseid rasedusuuringute vajalikkuse kohta. Ravi määrav arst peab patsientidele andma informatsiooni eeldatava teratogeensuse ja raseduse ennetusprogrammis sätestatud rangete ennetusabinõude kohta ning väljastama patsientidele iga liikmesriigi pädeva ametiasutusega kooskõlastatud sobiva patsiendi koolitusbrošüüri, patsiendikaardi ja/või samaväärse vahendi nagu on kokku lepitud iga riigi 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 kasutusnäidustusel riigi territooriumil. Ideaaljuhul peaksid laboratoorne rasedusuuring, ravimi väljakirjutamine ja väljastamine toimuma samal päeval. Pomalidomiidi väljastamine rasestumisvõimelisele naisele peab toimuma 7 päeva jooksul pärast ravimi väljakirjutamist ja pärast meditsiinilise järelevalve all tehtud negatiivse tulemusega rasedusuuringut. Rasestumisvõimelisele naisele võib ravimit välja kirjutada maksimaalselt 4 ravinädalaks vastavalt heakskiidetud näidustuste annustamisskeemidele (vt lõik 4.2) ja kõikidele teistele patsientidele maksimaalselt 12 ravinädalaks.

Hematoloogilised juhud

Taastekkinud/refraktoorse hulgimüeloomiga patsientidel oli kõige sagedasem 3. või 4. astme hematoloogiline kõrvaltoime neutropeenia, millele järgnesid aneemia ja trombotsütopeenia. Patsiente tuleb jälgida hematoloogiliste kõrvaltoimete, eelkõige neutropeenia suhtes. Patsientidele tuleb soovitada, et nad teavitaksid arsti kohe kõikidest palavikujuhtudest. Arst peab jälgima patsienti veritsemisnähtude, sealhulgas ninaverejooksude suhtes, eriti kasutades samaaegselt 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. Võib osutada vajalikuks annust kohandada (vt lõik 4.2). Patsientidel võib olla vajalik kasutada toetavaid verepreparaate ja/või kasvufaktoreid.

Trombemboolia juhud

Patsientidel, kellele manustatakse pomalidomiidi kombinatsioonis kas bortesomiibi ja deksametasooniga või deksametasooniga, on tekkinud venoosse trombemboolia (valdavalt süvaveeni tromboos ja kopsuarteri trombemboolia) ja arterite tromboosi juhte (müokardiinfarkt ja tserebrovaskulaarne haigusjuht) (vt lõik 4.8). Trombemboolia teadaolevate riskiteguritega, sealhulgas varasemate tromboosidega patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Kõiki võimalikke ohutegureid 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 tekivad näiteks järgmised sümptomid: õhupuudus, valu rindkeres, käte või jalgade turse. Soovitatav on hüübimisvastane ravi (kui see ei ole vastunäidustatud), näiteks atsetüülsalitsüülhape, varfariin, hepariin või klopidoogreel,

eriti tromboosi täiendavate riskiteguritega patsientidel. Otsus ennetavate meetmete rakendamisest tuleb teha pärast patsiendi olemasolevate riskitegurite hoolikat hindamist. Kliinilistes uuringutes manustati patsientidele profülaktikaks atsetüülsalitsüülhapet või alternatiivset antitrombootilist ravi. Erütropoeetiliste ainete kasutamisega kaasneb tromboosinähtude, sealhulgas trombemboolia oht. Seetõttu peab erütropoeetiliste, samuti teiste potentsiaalselt trombemboolia riski suurendavate ainete kasutamisel olema ettevaatlik.

Kilpnäärmehäired

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

Perifeerne neuropaatia

Pomalidomiidi kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud ≥ 2 . astme perifeerse neuropaatiaga patsiente. Nende patsientide ravimisel pomalidomiidiga peab olema asjakohaselt ettevaatlik.

Oluline südame 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, k.a südame paispuudulikkus, kopsuturse ja kodade virvendus (vt lõik 4.8), peamiselt olemasoleva südamehaigusega või kardiaalsete ohuteguritega patsientidel. Nende patsientide ravimisel pomalidomiidiga on tarvilik asjakohane ettevaatlikkus, k.a südamega seotud juhtude nähtude või sümptomite perioodiline kontroll.

Tuumori lüüsi sündroom

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

Teine primaarne pahaloomuline kasvaja

Pomalidomiidiga ravitavatel patsientidel on teatatud teistest primaarsetest pahaloomulistest kasvajatest, näiteks 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, k.a Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja DRESS (vt lõik 4.8). Ravimi väljakirjutaja 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 epidermaalist nekrolüüsi või ravimireaktsiooni koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS), tuleb ravi pomalidomiidiga lõpetada ning nende reaktsioonide tõttu lõpetatud ravi ei tohi enam uuesti alustada. Varasema, talidomiidi või lenalidomiidiga seotud tõsise allergilise reaktsiooniga patsiente ei kaasatud kliinilistesse uuringutesse. Neil patsientidel võib olla

suurem oht ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks ja neile ei tohi pomalidomiidi manustada. 2. kuni 3. astme nahalööbe korral tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist pomalidomiidiga. Angioödeemi ja anafülaktilise reaktsiooni korral tuleb ravi pomalidomiidiga alatiseks lõpetada.

Pearinglus ja segasus

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

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Pomalidomiidiga seoses on täheldatud interstitsiaalset kopsuhaigust ja sellega seotud juhte, k.a pneumoniidi juhte. Interstitsiaalse kopsuhaiguse vältimiseks tuleb patsiente ägedate kopsusümptomite tekkimisel või seletamatul süvenemisel hoolikalt hinnata. 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). Oli ka hepatiidijuhte, 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 olukord. Patsientide suhtes, kelle uuringutulemus näitab HBV-infektsiooni olemasolu, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravis pädeva arstiga. Eelnevalt HBV-ga nakatunud patsientide, k.a anti-HBc positiivsete, kuid HBsAg-negatiivsete patsientide ravimisel pomalidomiidi ja deksametasooniga peab olema ettevaatlik. Neid patsiente tuleb kogu ravi vältel hoolikalt jälgida aktiivse HBV-infektsiooni tunnuste ja sümptomite suhtes.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Pomalidomiidiga seoses on teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia juhtudest, sh surmaga lõppenutest. Progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia tekke 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 sümptomite või kognitiivsete või käitumuslike nähtude või sümptomitega patsiente peab arst korrapäraselt jälgima ning diferentsiaaldiagnostikas tuleb arvestada progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia võimalust. Patsientidel tuleb soovitada rääkida ravist oma partnerile või hooldajale, kes võivad märgata sümptomeid, millest patsiendid ei ole ise teadlikud.

Progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia hindamine peab põhinema neuroloogilisel läbivaatusel, peaaegu magnetresonantstomograafial ja tserebrospinaalvedeliku analüüsil JC-viiruse (JCV) DNA suhtes polümeraasi ahelreaktsiooni või ajubiopsia abil koos JCV määramisega. JCV suhtes negatiivne polümeraasi ahelreaktsioon ei välista progresseeruvat multifokaalset leukoentsefalopaatiat. Alternatiivse diagnoosi puudumisel on põhjendatud edasine jälgimine ja hindamine.

Progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia kahtluse korral tuleb ravimi edasine manustamine katkestada, kuni see haigus on välistatud. Progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia diagnoosi kinnitamisel tuleb ravi pomalidomiidiga lõpetada.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapsli kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pomalidomiidi mõju teistele ravimitele

Pomalidomiid ei tekita eeldatavalt kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid, mis tulenevad P450 isoensüümi inhibeerimisest või indutseerimisest või transporterite inhibeerimisest ravimi manustamisel koos nende ensüümide või transporterite substraatidega. Selliste koostoitete potentsiaali, sealhulgas pomalidomiidi potentsiaalset toimet kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite farmakokineetikale ei ole kliiniliselt hinnatud (vt lõigust 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 pomalidomiidiga 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 monoteraapiaga. CYP1A2 tugevate inhibiitorite (nt tsiprofloksatsiini, enoksatsiini ja fluvoksamiini) manustamisel koos pomalidomiidiga tuleb pomalidomiidi annust vähendada 50%.

Deksametasoon

Pomalidomiidi korduval manustamisel annuses kuni 4 mg koos 20 mg kuni 40 mg deksametasooniga (mitme CYP ensüümi, sealhulgas CYP3A nõrk või mõõdukas indutseerija) hulgimüeloomiga 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 ravitav naine rasestub, tuleb ravi lõpetada ja suunata patsient hindamiseks ja nõustamiseks teratoloogiale spetsialiseerunud või selles kogenud arsti juurde. Pomalidomiidiga ravitava meespatsiendi partneri rasestumisel on soovitatav suunata naispartner hindamiseks ja nõustamiseks teratoloogiale spetsialiseerunud või selles kogenud arsti juurde. Pomalidomiid sisaldub inimese seemnevedelikus. Ettevaatusabinõuna peavad kõik pomalidomiidiga ravitavad meespatsiendid, 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, 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

Pomalidomiid on kahjulik loomade viljakusele ja on 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 hägunesemisest, 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 neutropeenid (54,0%), trombotsütopeenid (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, k.a neutropeenid (47,1%), trombotsütopeenid (28,1%) ja aneemia (15,1%). Kõige sagedamini teatatud tõsine kõrvaltoime oli kopsupõletik (12,2%). Teised rasked kõrvaltoimed olid muu hulgas palavik (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, k.a aneemia (45,7%), neutropeenia (45,3%) ja trombotsütopeenia (27%); üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid, k.a väsimus (28,3%), palavik (21%) ja perifeerne turse (13%) ning infektsioonid ja infestatsioonid, k.a kopsupõletik (10,7%). Perifeersest neuropaatiast teatati kõrvaltoimena 12,3% patsientidest ja veenitromboosist või embooliast (VTE) 3,3% patsientidest. Kõige sagedamini teatatud 3. või 4. astme kõrvaltoimed olid vere ja lümfisüsteemi häired, k.a neutropeenia (41,7%), aneemia (27%) ja trombotsütopeenia (20,7%); infektsioonid ja infestatsioonid, k.a kopsupõletik (9%) ning üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid, k.a väsimus (4,7%), palavik (3%) ja perifeerne turse (1,3%). Kõige sagedamini teatatud tõsine kõrvaltoime oli kopsupõletik (9,3%). Teiste raskete kõrvaltoimete hulgas teatati febrilsest neutropeeniast (4,0%), neutropeeniast (2,0%), trombotsütopeeniast (1,7%) ja VTE-st (1,7%).

Kõrvaltoimed tekkisid sagedamini pomalidomiidi esimese kahe ravitsükli jooksul.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Patsientidel, keda raviti pomalidomiidiga kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga ning pomalidomiidiga kombinatsioonis deksametasooniga, ning turuletulekujärgse järelevalve käigus täheldatud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 7 organsüsteemide ja esinemissageduse järgi kõikide kõrvaltoimete ning 3. või 4. astme kõrvaltoimete kohta.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on kokkuleppeliselt järgmised: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja teadmata (sagedust ei saa hinnata).

Tabel 7. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed

Kombinatsioonravi	Pomalidomiid/ bortesomiib/deksametasoon		Pomalidomiid/ deksametasoon	
	Kõik kõrvaltoimed	3...4. astme kõrvaltoimed	Kõik kõrvaltoimed	3...4. astme kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid				
Kopsupõletik	Väga sage	Väga sage	-	-
Kopsupõletik (bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid, k.a 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> 'st põhjustatud 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	-	-
Nasofarüüngiit	-	-	Sage	-
Vöötohatis	-	-	Sage	Aeg-ajalt
B-hepatiidi aktiveerumine	-	-	Teadmata*	Teadmata*
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)				
Basaalrakuline 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 äratõuge	Teadmata*	-	-	-
Endokriinsüsteemi häired				
Hüpotüreooos	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	-	-
Segasus	-	-	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 häire	-	-	Aeg-ajalt*	Aeg-ajalt*
Silma kahjustused				
Katarakt	Sage	Sage	-	-
Kõrva ja labürindi häired				
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*	-
Kombinatsioonravi	Pomalidomiid/ bortesomiib/deksametasoon		Pomalidomiid/ deksametasoon	
Organsüsteem/eelistermin	Kõik kõrvaltoimed	3...4. astme kõrvaltoimed	Kõik kõrvaltoimed	3...4. astme kõrvaltoimed
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
Lööve	Väga sage	Sage	Sage	Sage
Sügelus	-	-	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
Perifeerne turse	Väga sage	Sage	Väga sage	Sage
Mittekardiaalne valu rindkeres	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 happesisalduse 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, manustatuna põhilise 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 ja tõsisest febriilsest neutropeeniast teatati 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 ravi pomalidomiidiga lõpetamiseni ja 0,7%-l (Pom+Btz+Dex) patsientidest ja 1,7%-l (Pom+Dex) patsientidest oli see tõsine (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. Hüübimisvastane ravi on soovitatav (kui see ei ole vastunäidustatud; vt lõik 4.4).

Venoosse trombemboolia juhud tekkisid 12,2%-l (Pom+Btz+Dex) ja 3,3%-l (Pom+Dex) (3. või 4. aste 5,8%-l (Pom+Btz+Dex) ja 1,3%-l (Pom+Dex)) patsientidest. 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 juhuslikustamist, jäeti kliinilistest uuringutest välja. Perifeerne neuropaatia tekkis 55,4% (3. aste 10,8%, 4. aste 0,7%) patsientidest. Süsteemse saadavuse suhtes kohandatud sagedusmäärad olid ravirühmade vahel võrreldavad. Ligikaudu 30% 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% (3. või 4. aste 1,0%) patsientidest. Ükski kõrvaltoimena teatatud perifeerse neuropaatia juht ei olnud tõsine ning perifeerse neuropaatia tõttu lõpetati ravi 0,3% patsientidest (vt lõik 4.4).

Verejooks

Pomalidomiidiga seoses on teatatud veritsushäiretest, eriti kaasuvate ohuteguritega patsientidel, nt kaasuv ravi veritsuskalduvust soodustavate ravimitega. Verejooksujuhtudeks on muu hulgas olnud ninaverejooks, intrakraniaalne verejooks ja seedetrakti verejooks.

Allergilised reaktsioonid ja rasked nahareaktsioonid

Pomalidomiidiga seoses on teatatud angioödeemist, anafülaktilisest reaktsioonist ja rasketest nahareaktsioonidest, k.a Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja DRESS (ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega). Varasema, lenalidomiidi või talidomiidiga seotud tõsise allergilise reaktsiooniga patsientidele ei tohi pomalidomiidi manustada (vt lõik 4.4).

Lapsed

Korduvate 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 teavitussüsteemi (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 hulгимüeloomiga patsientidele, ilma et oleks teatatud üleannustamisega seotud tõsistest kõrvaltoimetest. Annust piirav toksilisus oli müelosupressioon. Pomalidomiid eemaldus uuringute kohaselt hemodialüüsil.

Üleannustamise korral soovitatakse toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Pomalidomiidil on müeloomi puhul otsene kasvajakasvustane aktiivsus ja immunomoduleerivad omadused ning see pärsib stroomarakkude toetust hulgemüeloomi kasvajakasvule. Pomalidomiid pärsib spetsiifiliselt hematopoeetiliste kasvajakasvude proliferatsiooni ja kutsus esile apoptoosi. Lisaks pärsib pomalidomiid lenalidomiidile resistentsete hulgemüeloomi rakuliinide proliferatsiooni ja toimib sünergiliselt deksametasooniga kasvajakasvude 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 desoksüribonukleinhape (DNA) kahjustusega seonduv valk 1 (DDB1), cullin 4 valk (CUL4) ja cullin-alkude regulaator 1 (Roc1), ning võib inhibeerida CRBN'i autoubikvitineerumist kompleksis. E3 ubikvitiini ligaasid põhjustavad mitmesuguste substraatvalkude poliubikvitineerimise ning sellega võivad olla osaliselt seletatavad pleiotroopsed toimed rakkudele, mida täheldatakse ravi korral pomalidomiidiga.

Pomalidomiidi toime toimub *in vitro* substraatvalkude Aiolose ja Ikaros ubikvitineerimine ja järgnev lagundamine, mille tulemuseks on otsene tsütotoksiline ja immunomoduleeriv toime. Ravi pomalidomiidiga langetas Ikarose sisaldust *in vivo* lenalidomiidile refraktaarse retsidiveerunud hulgemüeloomiga 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, juhuslikustatud, avatud uuringus (CC-4047-MM 007) eelnevalt ravitud hulgemüeloomiga täiskasvanud patsientidel, kellel oli varem kasutatud vähemalt üht raviskeemi, sealhulgas lenalidomiidiga, ja kellel haigus viimase ravi ajal või selle järel progresseerus. Uuringusse kaasati ja juhuslikustati kokku 559 patsienti: 281 rühma Pom+Btz+LD-Dex ja 278 rühma Btz+LD-Dex. 54% patsientidest olid mehed ja üldise populatsiooni mediaanne vanus oli 68 aastat (minimaalne 27, maksimaalne 89 aastat). Ligikaudu 70% patsientidest olid lenalidomiidi suhtes refraktoorsed (71,2% rühmas Pom+Btz+LD-Dex, 68,7% rühmas Btz+LD-Dex). Ligikaudu 40% 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...14. päeval. Bortesomiibi (1,3 mg/m²/annus) manustati mõlema uuringurühma

patsientidele 1...8. ravitsükli 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval ning 9. ja edasistes ravitsüklikes 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...8. ravitsükli 21-päevase ravitsükli 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. ja 12. päeval ning 9. ja edasistes ravitsüklikes iga 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).

Esmase 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 mediaanse kestusega 15,9 kuud oli rühmas Pom+Btz+LD-Dex progressioonivaba elulemuse mediaan 11,20 kuud (95% usaldusvahemik: 9,66; 13,73). Rühmas Btz+LD-Dex oli progressioonivaba elulemuse mediaan 7,1 kuud (95% usaldusvahemik: 5,88; 8,48).

Üldise efektiivsuse andmed on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 8, kasutades andmeid andmekogumise lõppkuupäevaga 26. oktoober 2017. Joonisel 1 on esitatud ravikavatsusliku populatsiooni progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver.

Tabel 8. Üldiste efektiivsuse andmete kokkuvõte

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

Btz = bortesomiib; CR = täielik ravivastus; DoR = ravivastuse kestus; HR = riskitiheduste suhe; LD-Dex = väikeses annuses deksametasoon; OR = šansside suhe; ORR = ravivastuse üldine esinemissagedus; 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% usaldusvahemik.

^c Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal.

^d p-väärtus stratifitseeritud logaritmilise astaktesti põhjal.

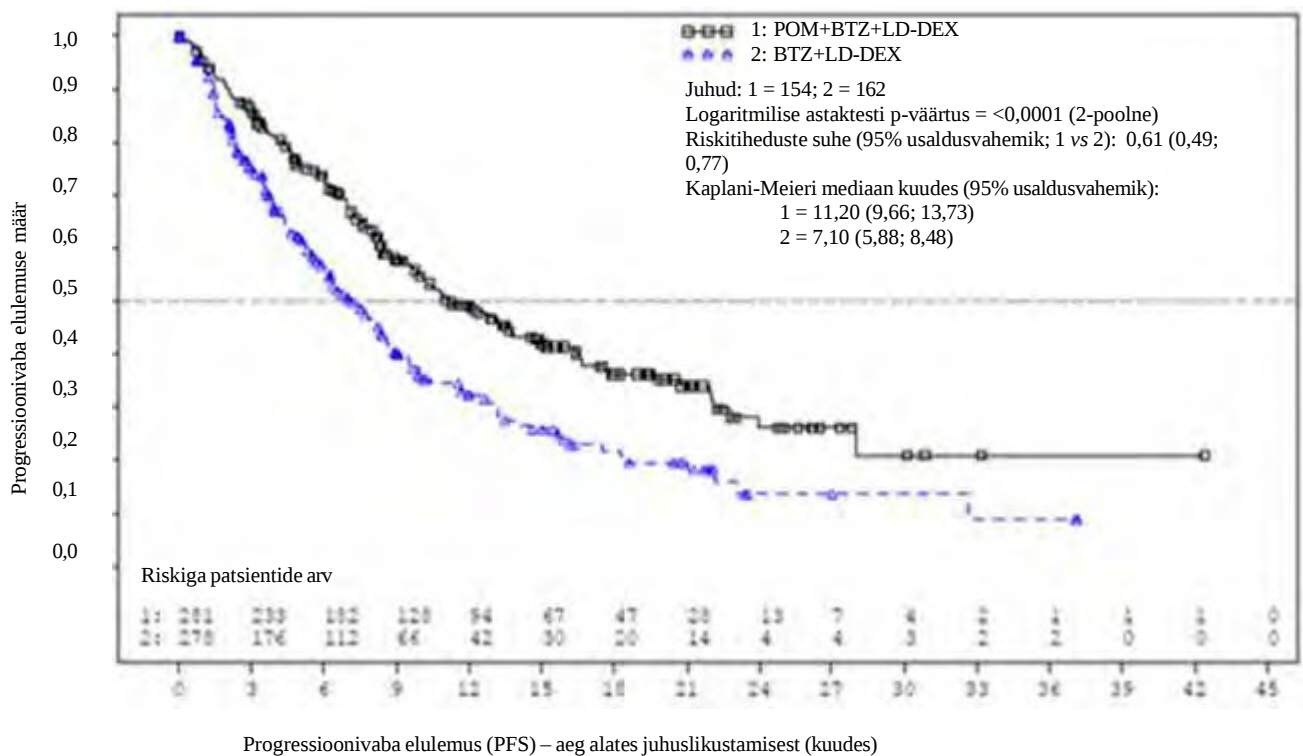
^e Šansside suhe Pom+Btz+LD-Dex:Btz+LD-Dex kohta.

^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 mediaanne kestus oli rühmas Pom+Btz+LD-Dex 8,8 kuud (12 ravitsüklit) ja rühmas Btz+LD-Dex 4,9 kuud (7 ravitsüklit).

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 mediaanne kestus rühmas Pom + Btz + LD-Dex 20,73 kuud (95% usaldusvahemik: 15,11; 27,99) ja rühmas Pom + Btz + LD-Dex 11,63 kuud (95% usaldusvahemik: 7,52; 15,74). Raviga täheldati riski vähenemist 46% (HR = 0,54; 95% usaldusvahemik: 0,36; 0,82).

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



Andmekogumise lõppkuupäev: 26. oktoober 2017

Üldise elulemuse (OS) lõppanalüüsis, andmekogumise lõppkuupäevaga 13. mai 2022 (mediaanne järelkontrolli periood 64,5 kuud), oli mediaanne üldise elulemuse aeg hinnatuna Kaplani-Meieri meetodil rühmas Pom + Btz + LD-Dex 35,6 kuud ja rühmas Btz + LD-Dex 31,6 kuud (HR = 0,94; 95% usaldusvahemik: -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 juhuslikustatud avatud uuringus (CC-4047-MM-003), milles võrreldi pomalidomiidi kombinatsioonis deksametasooni väikese annusega (POM + LD-Dex) ainult deksametasooniga suures annuses (HD-Dex) ägenenud ja refraktoorse hulgimüeloomiga patsientidel, keda oli eelnevalt ravitud vähemalt kahe raviskeemi järgi, k.a lenalidomiid ja bortesomiib. 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 mediaanne vanus oli 64 aastat (minimaalne 35, maksimaalne 87 aastat).

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

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

Progressioonivaba elulemust 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 ravikavatsuslikus populatsioonis täheldatuga.

Tabelis 9 on kokkuvõtlikult esitatud ravikavatsusliku populatsiooni progressioonivaba elulemus. Joonisel 2 on esitatud ravikavatsusliku populatsiooni progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver.

Tabel 9. Progressioonivaba elulemusaeg IRAC-i ülevaate järgi IMWG kriteeriumite põhjal (stratifitseeritud logaritmiline astaktest; ravikavatsuslik populatsioon)

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

Märkus: IRAC = sõltumatu hindamiskomitee; NE = mittehinnatav.

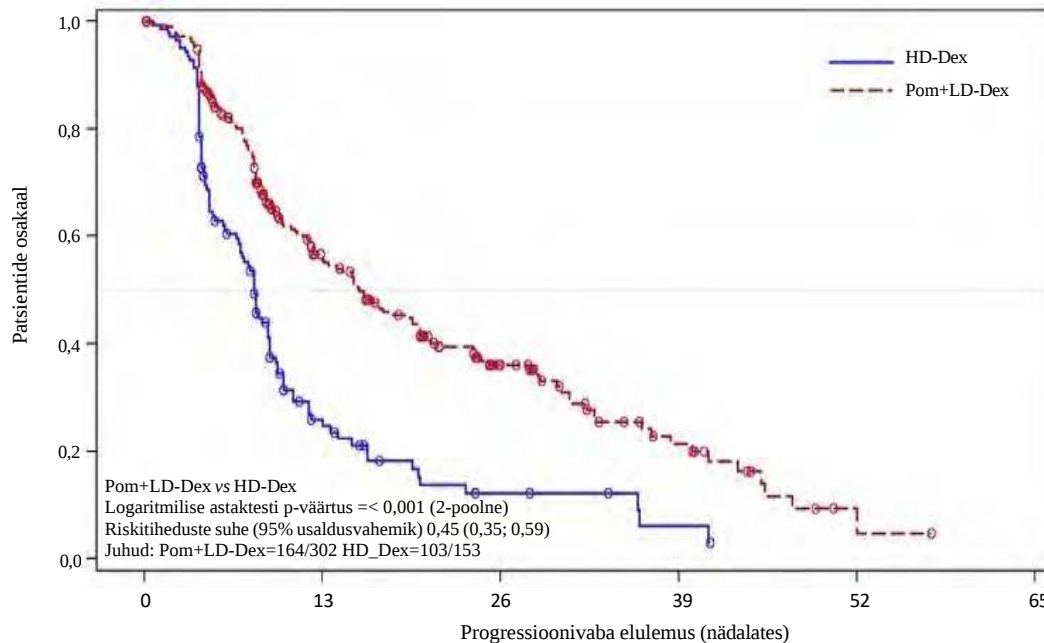
^a Mediaan põhineb hinnangul Kaplani-Meieri meetodil.

^b Progresseerumiseta elulemusaja 95% usaldusvahemik.

^c Coxi proportsionaalsete riskide mudeli põhjal, millega võrreldakse ravirühmade riskitegureid vanuserühmade (≤ 75 vs > 75), haiguse populatsioonide (refraktoorne lenalidomiidi ja bortesomiibi suhtes vs mitterefraktoorne 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 hinnangul IMWG kriteeriumite põhjal (stratifitseeritud logaritmiline astaktest, ravikavatsuslik populatsioon)



Andmekogumise lõppkuupäev: 07. september 2012

Uuringu teisene tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS). Andmekogumise lõppkuupäevaks (07. september 2012) oli elus 226 patsienti (74,8%) POM + LD-Dex rühmas ja 95 patsienti (62,1%) HD-Dex rühmas. Kaplani-Meieri meetodil hinnatud mediaanset üldist elulemust ei ole POM + LD-Dex rühmas saavutatud, kuid see on eeldatavalt vähemalt 48 nädalat, mis on 95% usaldusvahemiku alumine piir. HD-Dex rühma mediaanne üldine elulemusaeg oli 34 nädalat (95% usaldusvahemik: 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 ravikavatsusliku populatsiooni üldine elulemus. Joonisel 3 on esitatud ravikavatsusliku populatsiooni üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver.

PFS ja OS 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: ravikavatsuslik populatsioon

	Statistilised andmed	POM + LD-Dex (N = 302)	HD-Dex (N = 153)
--	----------------------	------------------------	------------------

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

Märkus: NE = mittehinnatav.

^a Mediaan põhineb hinnangul Kaplani-Meieri meetodil.

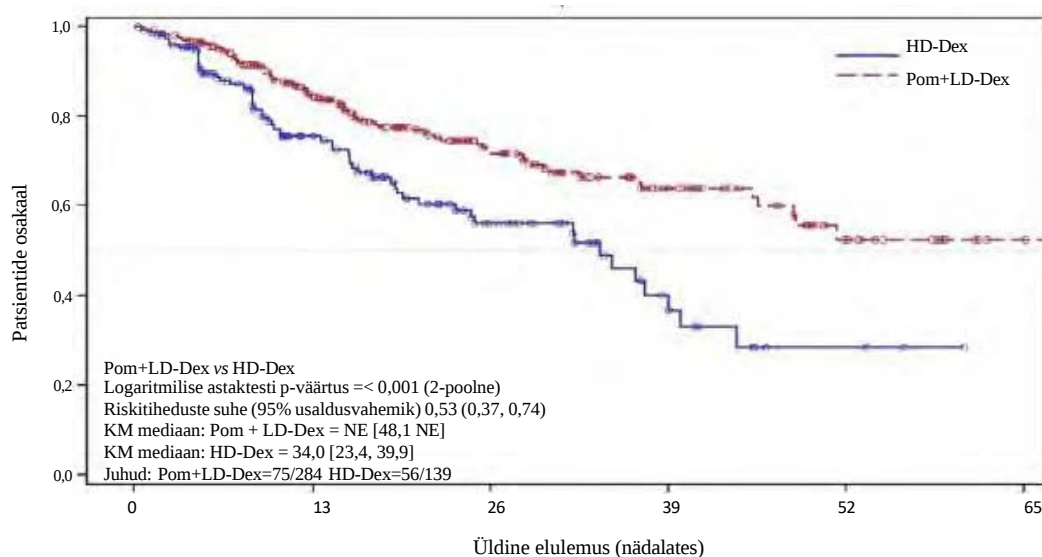
^b Üldise elulemusaja 95% usaldusvahemik.

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

^d p-väärtus põhineb stratifitseerimata logaritmilisel astaktestil.

Andmekogumise lõppkuupäev: 07. september 2012

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



Andmekogumise lõppkuupäev: 07. september 2012

Lapsed

I faasi ühe rühmaga, annuse eskaleerimisega avatud 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...21. päeval.

II faasi mitmekeskeselises 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% usaldusvahemik: 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% usaldusvahemik: 0,3;

48,2). Difuusse 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 kuhjumine AUC järgi 27%...31%.

Manustamine koos suure rasvasisaldusega ja kõrge kalorsusega toiduga aeglustab ravimi imendumist; selle tulemusena väheneb keskmine $C_{\max}$ vereplasmas ligikaudu 27%, kuid imendumise üldist ulatust mõjutab see minimaalselt, vähendades keskmist AUC-d 8%. Seega võib pomalidomiidi manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Pomalidomiidi keskmine näiv jaotusruumala (V_d/F) on tasakaalukontsentratsioonil 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 päevas. *In vitro* on leitud, et pomalidomiidi enantiomeeride seondumine inimese plasmavalkudega on 12% kuni 44% ega 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 hüdrolüüs. *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 pomalidomiidi süsteemset saadavust kliiniliselt oluliselt ei mõjutanud. 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 monoteraapiaga. CYP1A2 tugevate inhibiitorite (nt tsiprofloksatsiin, enoksatsiin ja fluvoksamiin) kasutamisel 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 inhibeerija ega indutseerija ega inhibeeri ühtki uuritud ravimitransporterit. Pomalidomiidi manustamisel koos nende teede substraatidega ei ole kliiniliselt olulised koostoimed ootuspärased.

Eritumine

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

Pärast [¹⁴C]-pomalidomiidi (2 mg) ühekordset suukaudset manustamist tervetele uuritavatele eritus ligikaudu 73% ja 15% radioaktiivsest annusest vastavalt uriini ja väljaheitega ning ligikaudu 2% ja 8% radioaktiivsest süsiniku annusest eritus pomalidomiidina uriini ja väljaheitega.

Pomalidomiid metaboliseerub enne eritumist ulatuslikult ja tekkivad metaboliidid erituvad põhiliselt uriiniga. 3 põhilist uriinis sisalduvat metaboliiti (moodustuvad hüdrolüüsi 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 hüdrolüüsi metaboliidid moodustavad 25% ning muutumatul kujul erituv pomalidomiid moodustas 10% (2% uriinis ja 8% väljaheites).

Populatsiooni farmakokineetika

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

Lapsed

Pärast pomalidomiidi ühekordse suukaudse annuse manustamist korduva või progresseeruva esmase ajukasvajaga lastele ja noortele täiskasvanutele oli annustamisjärgne mediaanne T_{max} 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 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 kompartmendiga esmase

imendumise ja eritumisega farmakokineetika mudelis. Pomalidomiidil oli lineaarne ja ajast sõltumatu farmakokineetika mõõduka varieeruvusega. Pomalidomiidi CL/F-i, Vc/F-i, Ka 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 kovariantidest peale kehapindala, kaasa arvatud vanus ja sugu, ei mõjutanud pomalidomiidi farmakokineetikat. Kuigi kehapindala tuvastati pomalidomiidi CL/F-i ja Vc/F-i statistiliselt olulise kovariandina, ei peetud kehapindala mõju kontsentratsiooni parameetritele kliiniliselt oluliseks. Pomalidomiidi farmakokineetikas lastel ja täiskasvanud patsientidel üldiselt olulisi erinevusi ei olnud.

Eakad

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

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et pomalidomiidi farmakokineetika parameetrid kahjustatud neerudega (kreatiniini kliirensi või hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni määra 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%, (90% usaldusvahemikuga 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 Child-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

Korduva annusega toksikoloogia 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 korduva annuse 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 vereringes, krooniline jämesoolepõletik, histoloogiline lümfotsütaarse reservi ammendumine ja luuüdi hüpotsellulaarsus) pomalidomiidi suurel kontsentratsioonidel (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 atroofiat. 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 kergest 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 annustel 2000 mg/kg ööpäevas. 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. Seega 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 olulise organogeneesi perioodil. Rottide embrüo ja loote arengu toksilisuse uuringus täheldati kõikidel annusetasemetel (25 mg/kg, 250 mg/kg ja 1000 mg/kg ööpäevas) väärearengutena kusepõie puudumist, kilpnäärme puudumist ning lülisamba nimme- ja rindkerepiirkonna lülide osade (kesksed ja/või närvikaared) kokkukasvamist ja väärasendeid.

Emasloomal avalduvat toksilisust sellest uuringus ei täheldatud. Seetõttu oli emaslooma täheldatud kõrvaltoimeteta annusetase (NOAEL) 1000 mg/kg ööpäevas ja arengutoksilisusega seotud kõrvaltoimeteta annusetase < 25 mg/kg päevas (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 väärearenguid. Südame anomaaliate sagenemist täheldati kõikide annustega, kuid annuses 250 mg/kg päevas 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 väärearengute hulka jäsemete anomaaliad (paindunud ja/või pöördunud ees- ja/või tagajäsemed, kinnitumata või puuduvad varbad) ja sellega seotud luustiku väärearengud (luustumata kämblaluu, varbalülid ja kämblaluu 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 põiapärade keskmise arvu vähenemine. Emaslooma kehamaassi veidi vähemat suurenemist, triglütseriidide taseme olulist vähenemist ning põrna absoluutse ja suhtelise massi olulist vähenemist täheldati annusetasemetega 100 mg/kg ja 250 mg/kg ööpäevas. Emaslooma täheldatud kõrvaltoimeteta annusetase (NOAEL) oli 10 mg/kg ööpäevas ja arenguga seotud kõrvaltoimeteta annusetase < 10 mg/kg ööpäevas (AUC_{24h} oli 19. tiinusepäeval selle väikseima testitud annusetasemega 418 ng•h/ml, mis sarnanes tasemega 4 mg kliinilise annuse puhul).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Maltodekstriin
Naatriumstearüülfumaraat

Kapsli kest

Pomalidomide Zentiva 1 mg 2 mg kõvakapslid

želatiin
titaandioksiid (E171)
kollane raudoksiid (E172)
punane raudoksiid (E172)

Pomalidomide Zentiva 3 mg kõvakapslid

želatiin
titaandioksiid (E171)

kollane raudoksiid (E172)
punane raudoksiid (E172)
indigokarmiin (E132)

Pomalidomide Zentiva 4 mg kõvakapslid

želatiin
titaandioksiid (E171)
kollane raudoksiid (E172)
punane raudoksiid (E172)
indigokarmiin (E132)
erütrosiin (E127)

Trükitint

Šellak (E904)
titaandioksiid (E171)
propüleenglükool (E1520)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/Alu/PVC//Alu blistrid või perforeeritud üksikannuselised blistrid.

Pakendis on 14x1, 21x 1, 14 või 21 kapslit.

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 käsitlemisel kandma ühekordselt kasutatavaid kindaid. Pärast käsitlemist tuleb kindad nahaga kokkupuute vältimiseks ettevaatlikult eemaldada, panna suletavasse polüetüleenist kilekotti ja hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Seejärel tuleb käsi korralikult pesta seebi ja veega. 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 viia tagasi apteeki.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Pomalidomide Zentiva 1 mg kõvakapslid

EU/1/24/1830/001
EU/1/24/1830/002
EU/1/24/1830/003
EU/1/24/1830/004

Pomalidomide Zentiva 2 mg kõvakapslid

EU/1/24/1830/005
EU/1/24/1830/006
EU/1/24/1830/007
EU/1/24/1830/008

Pomalidomide Zentiva 3 mg kõvakapslid

EU/1/24/1830/009
EU/1/24/1830/010
EU/1/24/1830/011
EU/1/24/1830/012

Pomalidomide Zentiva 4 mg kõvakapslid

EU/1/24/1830/013
EU/1/24/1830/014
EU/1/24/1830/015
EU/1/24/1830/016

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. juuli 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimi 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 TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Synthon Hispania S.L.
Calle De Castello 1
08830 Sant Boi de Llobregat
Hispaania

Synthon B.V.
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Holland

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 taotluse 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 väljastamist) saavad kõik pomalidomiidi välja kirjutada (ja väljastada) kavatsevad tervishoiutöötajad tervishoiutöötaja teabepaketi, milles on:
 - o tervishoiutöötaja koolitusbrošüür,
 - o patsientide koolitusbrošüürid,
 - o patsiendikaardid,
 - o riskiteadlikkuse vormid,
 - o teave uusima ravimi omaduste kokkuvõtte leidmiseks.
- 2. Müügiloa hoidja peab igas liikmesriigis rakendama raseduse ennetusprogrammi (Pregnancy Prevention Programme; PPP). Raseduse ennetusprogrammi üksikasjad peavad olema kooskõlastatud iga liikmesriigi riikliku pädeva asutusega ja kohaldatud enne ravimpreparaadi turuletoomist.
- 3. Müügiloa hoidja peab enne ravimi turuletoomist kooskõlastama tervishoiutöötajatele mõeldud otsetealise lõpliku teksti ja tervishoiutöötaja teabepaketi sisu iga liikmesriigi pädevate asutustega ja tagama, et need materjalid sisaldavad allpool kirjeldatud võtmeelemente.
- 4. Müügiloa hoidja peab kokku leppima kontrollitud juurdepääsu programmi elluviimise igas liikmesriigis.

Hõlmatud peavad olema järgmised võtmeelemendid

Tervishoiutöötaja teabepakett

Tervishoiutöötaja teabepakett peab sisaldama järgmisi elemente:

Tervishoiutöötaja koolitusbrošüür

- Lühike taustateave pomalidomiidi kohta.
- Määratud ravikuuri maksimaalne kestus:
 - o rasestumisvõimelistel naistel 4 nädalat;
 - o meestel ja rasestumisvõimetutel naistel 12 nädalat.
- Vajadus ära hoida loote kokkupuudet selle teratogeensuse tõttu loomkatsetes ning pomalidomiidi eeldatava teratogeense toime tõttu inimestele.
- Suunised tervishoiutöötajatele ja hooldajatele Pomalidomide Zentiva blistri või kapsli käsitlemiseks.
- Tervishoiutöötaja kohustused Pomalidomide Zentiva väljakirjutamisel või väljastamisel:
 - o kindlustada patsientide kõikehõlmav teavitamine ja nõustamine;
 - o veenduda, et patsient on suuteline järgima Pomalidomide Zentiva ohutu kasutamise nõudeid;
 - o varustada patsient koolitusbrošüüri, patsiendikaardi ja/või samaväärse vahendiga.
- Ohutusteave kõikidele patsientidele:
 - o trombotsütoopenia kirjeldus ja ravijuhised, k.a kliinilistes uuringutes ilmnenud esinemissagedused,
 - o südamepuudulikkuse kirjeldus ja ravi,
 - o riiklikud erinõuded pomalidomiidi välja kirjutamisel,
 - o nõue tagastada kõik kasutamata kapslid ravi lõpus apteekrile
 - o patsient ei tohi ravi ajal (ega ravikatkestuste ajal) ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast Pomalidomide Zentiva kasutamise lõpetamist verd annetada.

- Raseduse ennetusprogrammi (PPP) kirjeldus ning patsientide rühmitamine soo ja rasestumisvõime alusel:
 - o raseduse ennetusprogrammi rakendamise algoritm,
 - o rasestumisvõimelise naise määratlus ja toimingud, mida ravimi väljakirjutaja peab tegema, kui ei ole kindel.
- Ohutusteave rasestumisvõimelistele naistele:
 - o vajadus vältida loote kokkupuudet;
 - o raseduse ennetusprogrammi kirjeldus;
 - o tõhusa rasestumisvastase meetodi kasutamise vajadus (isegi kui naisel on amenorröa) ja tõhusa rasestumisvastase meetodi määratlus;
 - o 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;
 - o rasedustestide tegemise kord,
 - teave sobivate uuringute kohta,
 - enne ravi alustamist,
 - ravi ajal rasestumisvastase meetodi põhjal,
 - pärast ravi lõppu;
 - o vajadus raseduse kahtluse korral ravi Pomalidomide Zentiva'ga kohe lõpetada;
 - o vajadus võtta raseduse kahtluse korral kohe ühendust raviarstiga.
- Ohutusteave meestele:
 - o vajadus vältida loote kokkupuudet;
 - o 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 pomalidomiidiga
 - vähemalt 7 päeva jooksul pärast viimast annust;
 - o ravi ajal pomalidomiidiga (k.a ravikatkestuste ajal) ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist ei ole lubatud annetada spermat;
 - o kui meespatsiendi partner rasestub patsiendi ravi ajal pomalidomiidiga või varsti pärast ravi pomalidomiidiga, peab mees sellest kohe teatama oma raviarstile.
- Nõuded rasestumise korral:
 - o korraldus naispatsiendi raseduse kahtluse korral lõpetada kohe ravi Pomalidomide Zentiva'ga,
 - o patsient tuleb suunata teratoloogiaspetsialisti või teratoloogiakogemusega arsti vastuvõtule diagnostiliseks hindamiseks ja nõustamiseks,
 - o kohalikud kontaktandmed viivitamatuks teatamiseks raseduse kahtlusest,
 - o raseduse 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 järgmist teavet:

- 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 Zentiva käsitlemiseks patsientidele, hooldajatele ja pereliikmetele
- riiklikud või muud erinõuded Pomalidomide Zentiva väljastamiseks väljakirjutamisel
- patsient ei tohi anda Pomalidomide Zentiva't kellelegi teisele
- patsient ei tohi ravi ajal Pomalidomide Zentiva'ga (k.a 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 apteeki tagastada

Lisaks peab vastavates brošüürides olema järgmine teave

Brošüür rasestumisvõimelistele naistele:

- 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 (k.a ravikatkestuste ajal) vähemalt iga 4 nädala järel, välja arvatud kinnitatud steriliseerimise korral munajuhade ligeerimise teel,
 - pärast ravi lõpetamist;
- vajadus raseduse kahtluse korral ravi Pomalidomide Zentiva'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 Zentiva'ga (k.a ravikatkestuste ajal),
 - vähemalt 7 päeva jooksul pärast viimast annust;
- vajadus partneri rasestumisest kohe oma raviarstile teatada;
- ravi ajal Pomalidomide Zentiva'ga (k.a 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),

- rasedusuuringute kuupäevad ja tulemused.

Riskiteadlikkuse vormid

Riskiteadlikkuse vorme peab olema 3 tüüpi:

- rasedumisvõimelistele naistele;
- rasedumisvõimetutele naistele;
- meespatsientidele.

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 potentsiaalselt loodet, tagades, et patsiendid on täielikult informeeritud ja mõistavad teratogeensuse ja muude pomalidomiidi kasutamisega seotud kõrvaltoimete ohtu. Tegemist ei ole lepinguga ja see ei vabasta kedagi tema kohustustest seoses ravimi ohutu kasutamise ja loote kokkupuute vältimisega.“

Rasedumisvõimeliste naiste riskiteadlikkuse vorm peab sisaldama lisaks:

- kinnitust, et tervishoiutöötaja on patsienti teavitanud järgmisest:
 - vajadus vältida loote kokkupuudet
 - kui ta on rase või plaanib rasedust, ei tohi pomalidomiidi võtta
 - ta saab aru vajadusest vältida pomalidomiidi kasutamist raseduse ajal ning kasutada katkestusteta efektiivseid rasedumisvastaseid vahendeid vähemalt 4 nädalat enne ravi alustamist, kogu ravi ajal ja vähemalt 4 nädalat pärast ravi lõppu
 - ta peab oma rasedumisvastase meetodi vahetamise või selle kasutamise lõpetamise vajaduse korral teavitama:
 - rasedumisvastast vahendit väljakirjutavat arsti Pomalidomide Zentiva kasutamisest,
 - Pomalidomide Zentiva't väljakirjutavat arsti rasedumisvastase meetodi vahetamisest või selle kasutamise lõpetamisest;
 - rasedustestide tegemise vajadus, st enne ravi, ravi ajal iga 4 nädala järel ja pärast ravi;
 - vajadus raseduse kahtluse korral ravi Pomalidomide Zentiva'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 (k.a ravikatkestuste ajal) ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast Pomalidomide Zentiva'ga ravi lõpetamist;
 - kasutamata kapslid tuleb pärast ravi lõpetamist apteeki tagastada.

Rasedumisvõimetute naiste riskiteadlikkuse vorm peab sisaldama lisaks:

- kinnitust, et tervishoiutöötaja on patsienti teavitanud järgmisest:
 - ta ei tohi anda oma ravimit mitte ühelegi teisele inimesele;
 - ta ei tohi loovutada verd ravi ajal (k.a ravikatkestuste ajal) ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast Pomalidomide Zentiva'ga ravi lõpetamist;
 - kasutamata kapslid tuleb pärast ravi lõpetamist apteeki tagastada.

Meespatsientide 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);
- 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 Zentiva'ga (k.a ravikatkestuste ajal) ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist ei tohi ta verd või spermat annetada;
- kasutamata kapslid tuleb pärast ravi lõpetamist apteeki tagastada.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP - EL HARMONISEERITUD TÄISTEKST

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pomalidomide Zentiva 1 mg kõvakapslid
pomalidomidum

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 1 mg pomalidomiidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14x1 kõvakapslit
21x1 kõvakapslit
14 kõvakapslit
21 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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. Peate järgima Pomalidomide Zentiva raseduse ennetusprogrammi.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat tuleb tagastada apteeki.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/24/1830/001 14 kõvakapslit
EU/1/24/1830/002 14x1 kõvakapslit
EU/1/24/1830/003 21 kõvakapslit
EU/1/24/1830/004 21x1 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Pomalidomide Zentiva 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 KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER - EL HARMONISEERITUD TÄISTEKST**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pomalidomide Zentiva 1 mg kõvakapslid
pomalidomidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Zentiva logo

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
KARP - EL HARMONISEERITUD TÄISTEKST**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pomalidomide Zentiva 2 mg kõvakapslid
pomalidomidum

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 2 mg pomalidomiidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14x1 kõvakapslit
21x1 kõvakapslit
14 kõvakapslit
21 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**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. Peate järgima Pomalidomide Zentiva raseduse ennetusprogrammi.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat tuleb tagastada apteeki.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/24/1830/005 14 kõvakapslit
EU/1/24/1830/006 14x1 kõvakapslit
EU/1/24/1830/007 21 kõvakapslit
EU/1/24/1830/008 21x1 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Pomalidomide Zentiva 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 KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER - EL HARMONISEERITUD TÄISTEKST**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pomalidomide Zentiva 2 mg kõvakapslid
pomalidomidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Zentiva logo

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
KARP - EL HARMONISEERITUD TÄISTEKST**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pomalidomide Zentiva 3 mg kõvakapslid
pomalidomidum

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 3 mg pomalidomiidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14x1 kõvakapslit
21x1 kõvakapslit
14 kõvakapslit
21 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**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. Peate järgima Pomalidomide Zentiva raseduse ennetusprogrammi.

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat tuleb tagastada apteeki.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/24/1830/009 14 kõvakapslit
EU/1/24/1830/010 14x1 kõvakapslit
EU/1/24/1830/011 21 kõvakapslit
EU/1/24/1830/012 21x1 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Pomalidomide Zentiva 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 KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER - EL HARMONISEERITUD TÄISTEKST**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pomalidomide Zentiva 3 mg kõvakapslid
pomalidomidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Zentiva logo

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
KARP - EL HARMONISEERITUD TÄISTEKST**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pomalidomide Zentiva 4 mg kõvakapslid
pomalidomidum

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 4 mg pomalidomiidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14x1 kõvakapslit
21x1 kõvakapslit
14 kõvakapslit
21 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**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. Peate järgima Pomalidomide Zentiva raseduse ennetusprogrammi.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat tuleb tagastada apteeki.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/24/1830/013 14 kõvakapslit
EU/1/24/1830/014 14x1 kõvakapslit
EU/1/24/1830/015 21 kõvakapslit
EU/1/24/1830/016 21x1 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Pomalidomide Zentiva 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 KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER - EL HARMONISEERITUD TÄISTEKST**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pomalidomide Zentiva 4 mg kõvakapslid
pomalidomidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Zentiva logo

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Pomalidomide Zentiva 1 mg kõvakapslid

Pomalidomide Zentiva 2 mg kõvakapslid

Pomalidomide Zentiva 3 mg kõvakapslid

Pomalidomide Zentiva 4 mg kõvakapslid

pomalidomiid

Pomalidomide Zentiva põhjustab eeldatavalt raskeid sünnidefekte ja võib põhjustada sünnimata lapse surma.

- Ärge võtke seda ravimit, kui olete rase või võite rasestuda.
- 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 Zentiva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Pomalidomide Zentiva võtmist
3. Kuidas Pomalidomide Zentiva't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pomalidomide Zentiva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Pomalidomide Zentiva ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Pomalidomide Zentiva

Pomalidomide Zentiva sisaldab toimeainena pomalidomiidi. See ravim on lähedane talidomiidile ja kuulub ravimite rühma, mis mõjutavad immuunsüsteemi (keha loomulikke kaitsevõimeid).

Milleks Pomalidomide Zentiva't kasutatakse

Pomalidomide Zentiva'iga ravitakse täiskasvanuid, kellel on pahaloomuline kasvaja, mida nimetatakse hulgimüeloomiks.

Pomalidomide Zentiva'i kasutatakse kas

- koos **kahe teise ravimiga** – bortesomiibi (kasvajavastane keemiaravim) ja deksametasooniga (põletikuvastane ravim) isikutel, keda on eelnevalt vähemalt ühe korra muul viisil ravitud, k.a lenalidomiidiga;

või

- koos **ühe teise ravimiga** – deksametasooniga isikutel, kelle müeloom on süvenenud, vaatamata

vähemalt kahele eelnevale ravile, k.a lenalidomiidi ja bortesomiibiga.

Mis on hulgimüeloom

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

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

Kuidas Pomalidomide Zentiva toimib

Pomalidomide Zentiva toimib mitmel viisil:

- peatades müeloomirakkude arengu,
- stimuleerides immuunsüsteemi ründama vähirakke,
- peatades veresoonte moodustumise, mis toidavad kasvajakke.

Kasu Pomalidomide Zentiva'i kasutamisest koos bortesomiibi ja deksametasooniga

Pomalidomide Zentiva'i kasutamine koos bortesomiibi ja deksametasooniga isikutel, keda on eelnevalt vähemalt ühe korra muul viisil ravitud, võib peatada hulgimüeloomi süvenemise:

- Pomalidomide Zentiva'i kasutamine koos bortesomiibi ja deksametasooniga peatas hulgimüeloomi taastekke keskmiselt kuni 11 kuuks, võrreldes 7 kuuga patsientidel, keda raviti ainult bortesomiibi ja deksametasooniga.

Kasu Pomalidomide Zentiva'i kasutamisest koos deksametasooniga

Pomalidomide Zentiva'i kasutamine koos deksametasooniga isikutel, keda on eelnevalt vähemalt kahel muul viisil ravitud, võib peatada hulgimüeloomi süvenemise:

- Pomalidomide Zentiva'i kasutamine koos deksametasooniga peatas hulgimüeloomi taastekke keskmiselt kuni 4 kuuks, võrreldes 2 kuuga neil patsientidel, keda raviti ainult deksametasooniga.

2. Mida on vaja teada enne Pomalidomide Zentiva võtmist

Pomalidomide Zentiva't ei tohi võtta:

- kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, sest pomalidomiid on sündimata lapsele eeldatavalt kahjulik (seda ravimit võtavad mehed ja naised peavad lugema järgnevat lõiku „Rasedus, kontratseptsioon ja imetamine – teave naistele ja meestele”).
- kui te olete võimeline rasestuma, v. a juhul, kui järgite kõiki vajalikke meetmeid rasestumise vältimiseks (vt „Rasedus, kontratseptsioon 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 nõustamiseks oma arsti poole.

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

- Kui teil on varasemalt olnud trombe. Ravi ajal Pomalidomide Zentiva'ga on teil suurem oht trombide tekkeks veenides ja arterites. Teie arst võib soovitada teil võtta lisaks ravimeid (nt

varfariini) või Pomalidomide Zentiva annust vähendada, et vähendada trombite tekke tõenäosust.

- Kui teil on tekkinud allergiline reaktsioon, nt lööve, kihelus, turse, pööratustunne 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 kasvajakud 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 Zentiva'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 kombineeritud 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 või Stevensi-Johnsoni sündroom; vt ka lõik 4, „Võimalikud kõrvaltoimed“).

On oluline märkida, et pomalidomiidiga ravitavatel 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, jäsemenõrkus, 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 Zentiva'ga, teatage arstile nende sümptomite mis tahes muutustest.

Pärast ravi lõppu peate viima kõik kasutamata kapslid tagasi apteeki.

Rasedus, kontratseptsioon ja imetamine – teave naistele ja meestele

Tuleb järgida järgmisi Pomalidomide Zentiva raseduse ennetusprogrammis esitatud nõudeid.

Pomalidomide Zentiva'ga ravitavad naised ei tohi rasestuda ega mehed sigitada last. Põhjus on selles, et pomalidomiid võib sünnimata last kahjustada. Teie ja teie partner peate kasutama selle ravimi võtmise ajal efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Naised

Ärge võtke Pomalidomide Zentiva't, kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Põhjus on selles, et see ravim eeldatavalt kahjustab sünnimata last. Enne ravi alustamist peate arstile ütlema, kui olete rasestumisvõimeline, isegi kui peate rasestumist ebatõenäoliseks.

Kui olete rasestumisvõimeline:

- peate vähemalt 4 nädalat enne ravi algust, kogu ravi ajal ja vähemalt 4 nädalat pärast ravi lõpetamist kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit; pidage nõu oma arstiga, milline

- rasedumisvastane vahend on teile kõige sobivam;
- teie arst peab iga retsepti väljakirjutamisel veenduma, et te saate aru raseduse vältimiseks vajalikest meetmetest, mida tuleb rakendada;
- teie arst korraldab laboratoorsete rasedusuuringute tegemise enne ravi, ravi ajal vähemalt iga 4 nädala järel ja vähemalt 4 nädala möödumisel ravi lõpetamisest.

Kui raseduste hoolimata ennetusmeetmetest:

- peate kohe ravi katkestama ja ütlema seda oma arstile.

Imetamine

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

Mehed

Pomalidomide Zentiva eritub inimese spermasse.

- Kui teie partner on rase või rasedumisvõimeline, peate kasutama seksuaalvahekorras kondoomi kogu ravi jooksul ja 7 päeva jooksul pärast ravi lõppu.
- Kui teie partner rasedust teie ravi ajal Pomalidomide Zentiva'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 Zentiva'ga ja ravi ajal tuleb teil korrapäraselt teha vereanalüüse. Põhjus on selles, et teie ravim võib vähendada nende vererakkude arvu, mis aitavad võidelda nakkuste vastu (valgelibled) ja peatada veritsemist (vereliistakud).

Teie arst palub teil vereanalüüsi teha:

- enne ravi alustamist,
- kord nädalas esimese 8 ravinädala vältel,
- edaspidi vähemalt kord kuus, kuni võtate Pomalidomide Zentiva't.

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

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Pomalidomide Zentiva

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

Eelkõige öelge enne Pomalidomide Zentiva'i võtmist oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate mõnda järgmist ravimit:

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Pomalidomide Zentiva sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Pomalidomide Zentiva't võtta

Pomalidomide Zentiva'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 Zentiva't koos teiste ravimitega

Pomalidomide Zentiva koos bortesomiibi ja deksametasooniga

- Lisateavet bortesomiibi ja deksametasooni kasutamise ja toimete kohta lugege nende pakendi infolehest.
- Pomalidomide Zentiva't, bortesomiibi ja deksametasooni võetakse ravitsükklitena. 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.

PML: Pomalidomide Zentiva; **BOR:** bortesomiib; **DEX:** deksametasoon

1...8. ravitsükkel			
	Ravimi nimetus		
Päev	PML	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			
	Ravimi nimetus		
Päev	PML	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 Zentiva koos ainult deksametasooniga
- Täpsema teabe saamiseks deksametasooni kasutamise ja toimete kohta lugege selle pakendi infolehte.
 - Pomalidomide Zentiva't ja deksametasooni võetakse ravitsüklitena. Iga tsükel kestab 28 päeva (4 nädalat).
 - Vaadake järgmisest tabelist, mida 4-nädalase tsükli igal päeval võtta.
 - o Vaadake iga päev tabelit ja leidke õige päev, et näha, milliseid ravimeid võtta.
 - o Mõnel päeval võtate mõlemat ravimit, mõnel päeval ainult 1 ravimit ning mõnel päeval ravimeid ei võeta.

PML: Pomalidomide Zentiva; **DEX:** deksametasoon

Päev	Ravimi nimetus	
	PML	DEX
1	√	√
2	√	
3	√	
4	√	
5	√	
6	√	
7	√	
8	√	√
9	√	
10	√	
11	√	
12	√	
13	√	
14	√	
15	√	√
16	√	
17	√	
18	√	
19	√	
20	√	
21	√	
22		√
23		
24		
25		
26		
27		
28		

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

Kui palju Pomalidomide Zentiva't koos teiste ravimitega võtta

Pomalidomide Zentiva koos bortesomiibi ja deksametasooniga

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

Pomalidomide Zentiva koos ainult deksametasooniga

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

Teie arst võib vähendada Pomalidomide Zentiva, bortesomiibi või deksametasooni annust või peatada neist ühe või mitme ravimi kasutamise teie vereanalüüsi tulemuste või teie üldseisundi põhjal, teiste ravimite tõttu (nt tsiprofloksatsiin, enoksatsiin ja fluvoksamiin), mida te võtate, 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 Zentiva't võtta

- Ärge murdke kapsleid osadeks, purustage ega närige katki. Kui purunenud kapslist väljuv pulber satub nahale, peske kohe nahapiirkonda hoolikalt seebi ja veega.
- Tervishoiutöötajad, hooldajad ja pereliikmed peavad blisteri või kapsli käsitlemisel kandma ühekordselt kasutatavaid kindaid. Pärast käsitlemist tuleb kindad nahaga kokkupuute vältimiseks ettevaatlikult eemaldada, panna suletavasse polüetüleenist kilekotti ja hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Seejärel tuleb käsi korralikult pesta seebi ja veega. Rasedad või naised, kes arvavad, et võivad olla rasedad, ei tohi seda blisterit või kapslit käsitseda.
- Neelake kapslid tervelt alla, soovitatavalt koos veega.
- Kapsleid võib võtta toiduga või toiduta.
- Võtke oma kapsleid iga päev ligikaudu samal kellaajal.

Kapsli blisterist väljavõtmiseks suruge läbi fooliumi välja ainult kapsli üks ots. Ärge vajutage kapsli keskele, sest kapsel võib puruneda.



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

Ravi kestus Pomalidomide Zentiva'ga

Jätkake ravitsükleid, kuni arst annab juhise need lõpetada.

Kui te võtate Pomalidomide Zentiva't rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Pomalidomide Zentiva't võtta

Kui te unustate Pomalidomide Zentiva't võtta ettenähtud päeval, võtke järgmine kapsel järgmisel päeval nagu tavaliselt. Ärge suurendage võetavate kapslite arvu, kui Pomalidomide Zentiva 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 Zentiva kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mis tahes järgmist tõsist kõrvaltoimet – võite vajada kiiresti arstiabi:

- palavik, külmavärinad, kurguvalu, köha, suuhaavandid või muud infektsiooninähud (infektsiooniga võitlevate vere valgeliblede vähesuse tõttu).
- põhjuseta veritsemine või verevalumid, k.a 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 olla koos kõhuvalu või palavikuga), mida põhjustab bakter nimega *Clostridium difficile*.
- valu rindkeres või säärevalu ja turse, eelkõige sääre alaosas või sääremarjas (mida põhjustab tromb).
- õhupuudus (tõsise rindkere infektsiooni, kopsupõletiku, südamepuudulikkuse või trombi tõttu).
- näo, huulte, keele ja kõri turse, mis võib põhjustada hingamisraskust (tõsist tüüpi allergiliste reaktsioonide tõttu, mida nimetatakse angioödeemiks ja anafülaktiliseks reaktsiooniks).
- teatavat tüüpi nahavähk (lamerakuline kartsinoom ja basaarakuline kartsinoom), mis võib põhjustada naha välimuse muutust või vohandeid; kui märkate Pomalidomide Zentiva kasutamise ajal oma nahal muutusi, öelge seda oma arstile niipea kui võimalik.
- B-hepatiidi viirusinfektsiooni taastekkimine, mis võib põhjustada naha ja silmade kollaseks muutumist, uriini tumepruuniks muutumist, parempoolset kõhuvalu, palavikku ja iiveldust või oksendamist; öelge kohe oma arstile, kui märkate neid sümptomeid;
- 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 Zentiva'i võtmine ja pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mõnda eespool nimetatud tõsist kõrvaltoimet – võite vajada kiireloomulist ravi.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib tekkida rohkem 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, viies väsimuse ja nõrkuse tekkele;
- kaaliumisisalduse vähenemine (hüpokaleemia), mis võib põhjustada nõrkust, lihaskrampe, lihaskrampe, südamepekslemist, kipitustunnet või tuimust, õhupuudust, meeleolumuutusi;
- kõrge veresuhkur;
- kiire ja ebaregulaarne südametöö (kodade virvendus);
- isutus;

- kõhukinnisus, kõhulahtisus või iiveldus;
- oksendamine;
- kõhuvalu;
- jõuetus;
- raskused uinumise või une püsimisega;
- pearinglus, värin;
- lihasspasm, lihasnõrkus;
- luuvalu, seljavaalu;
- naha tuimus, kipitus- või kõrvetustunne, käe- või jalavalu (perifeerne sensoorne neuropaatia);
- kehaturse, sealhulgas käsivartel või säärtel;
- lööbed;
- kuseteede infektsioon, mis võib põhjustada urineerimisel kõrvetustunnet või sagedamat urineerimisvajadust;

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- kukkumine;
- koljusisene verejooks;
- käelabade, käsivarte, jalalabade ja säärtel 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 rindkeres, mis levib kättesse, kaela, lõuga; higistamine ja õhupuudus; iiveldus või oksendamine);
- valu rindkeres, rindkere infektsioon;
- vererõhu tõus;
- vere puna- ja valgeliblede ning vereliistakute arvu samaaegne vähenemine (pantsütopeenia), mistõttu teil on soodumus veritsuste ja verevalumite tekkeks; võite tunda väsimust, nõrkust ja õhupuudust ning teil on suurem tõenäosus infektsioonide tekkeks;
- lümfotsüütide (üks liik vere valgeliblesid) arvu vähenemine, sageli infektsiooni tõttu (lümfopeenia);
- 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 (hüpopofateemia), mis võib põhjustada lihasnõrkust ja ärrituvust või segasust;
- vere kõrge kaltsiumisisaldus (hüperkaltseemia), mis võib põhjustada refleksi aeglustumist ja skeetilihaste nõrkust;
- vere kõrge kaaliumisisaldus, mis võib põhjustada südame rütmihäireid;
- vere madal naatriumisisaldus, mis võib põhjustada väsimust ja segasust, lihastõmbusi, krambihoo (epilepsiahood) või koomat;
- kusihaepesisalduse tõus veres, mis võib põhjustada liigesepõletikku, mida nimetatakse podagraks;
- madal vererõhk, mis võib põhjustada pearinglust või minestamist;
- suu valulikkus või kuivus;
- maitsetundlikkuse muutused;
- kõhupiirkonna turse;
- segasus;

- masendustunne (depressioon);
- teadvuse kaotus, minestamine;
- nägemise hägustumine (kae);
- neerukahjustus;
- kusepeetus;
- normist erinevad maksatalitluse laboratoorsed näitajad;
- vaagnapiirkonna valu;
- kehakaalu langus.

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- insult;
- maksapõletik (hepatiit), mis võib põhjustada nahasügelust, naha ja silmavalgete kollasust (kollatõbe), heledat väljaheidet, uriini tumedaks muutumist 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) äratõuge.

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 Zentiva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage Pomalidomide Zentiva't, kui täheldate ravimi pakendil kahjustusi või loata avamise märke.

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 Zentiva sisaldab

- Toimeaine on pomalidomiid.
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, maltodekstriin ja naatriumstearüülfumaraat.

Pomalidomide Zentiva 1 mg kõvakapsel

- Iga kapsel sisaldab 1 mg pomalidomiidi.
- Kapsli kest sisaldab želatiini, titaandioksiidi (E171), kollast raudoksiidi (E172), punast raudoksiidi (E172) ja trükitinti.

Pomalidomide Zentiva 2 mg kõvakapsel

- Iga kapsel sisaldab 2 mg pomalidomiidi.
- Kapsli kest sisaldab želatiini, titaandioksiidi (E171), kollast raudoksiidi (E172), punast raudoksiidi (E172) ja trükitinti.

Pomalidomide Zentiva 3 mg kõvakapsel

- Iga kapsel sisaldab 3 mg pomalidomiidi.
- Kapsli kest sisaldab želatiini, titaandioksiidi (E171), kollast raudoksiidi (E172), punast raudoksiidi (E172), indigokarmiini (E132) ja trükitinti.

Pomalidomide Zentiva 4 mg kõvakapsel

- Iga kapsel sisaldab 4 mg pomalidomiidi.
- Kapsli kest sisaldab želatiini, titaandioksiidi (E 171), kollast raudoksiidi (E172), punast raudoksiidi (E172), indigokarmiini (E132), erütrosiini (E127) ja trükitinti.

Trükitint sisaldab šellakit (E904), titaandioksiidi (E171) ja propüleenglükooli (E1520).

Kuidas Pomalidomide Zentiva välja näeb ja pakendi sisu

Pomalidomide Zentiva 1 mg kõvakapslid: punane kapslikaas ja kollane kapslikorpus, millele on kirjutatud "PLM 1".

Pomalidomide Zentiva 2 mg kõvakapslid: punane kapslikaas ja oranž kapslikorpus, millele on kirjutatud "PLM 2".

Pomalidomide Zentiva 3 mg kõvakapslid: punane kapslikaas ja türkiissinine kapslikorpus, millele on kirjutatud "PLM 3".

Pomalidomide Zentiva 4 mg kõvakapslid: punane kapslikaas ja tumesinine kapslikorpus, millele on kirjutatud "PLM 4".

Kõvakapslid on pakitud oPA/Alu/PVC/Alu blistritesse või perforatsioonilised üheannuselistesse blisterpakenditesse.

Igas pakendis on 14x1, 21x1, 14 või 21 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Praha 10

Dolní Mecholupy

Tšehhi

Tootjad

Synthon Hispania S.L.

Calle De Castello 1

08830 Sant Boi de Llobregat

Hispaania

või

Synthon B.V.

Microweg 22

6545 CM Nijmegen

Holland

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +359 244 17 136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, Spain S.L.U.,
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.