

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pomalidomide Krka 1 mg kietosios kapsulės
Pomalidomide Krka 2 mg kietosios kapsulės
Pomalidomide Krka 3 mg kietosios kapsulės
Pomalidomide Krka 4 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Pomalidomide Krka 1 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 1 mg pomalidomido.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 90,98 mg izomalto.

Pomalidomide Krka 2 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 2 mg pomalidomido.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 89,98 mg izomalto.

Pomalidomide Krka 3 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 3 mg pomalidomido.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 88,98 mg izomalto.

Pomalidomide Krka 4 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 4 mg pomalidomido.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 87,98 mg izomalto.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė)

Pomalidomide Krka 1 mg kietosios kapsulės

Kietosios, želatinos kapsulės, dydis 2. Kapsulės ilgis: $17,3 \pm 0,5$ mm. Kapsulės korpusas yra nuo šviesiai geltonos iki rusvai geltonos spalvos su juoda žyma 1. Kapsulės dangtelis yra mėlynas. Kapsulės turinys yra nuo šviesiai geltonos iki geltonos spalvos miltelių.

Pomalidomide Krka 2 mg kietosios kapsulės

Kietosios, želatinos kapsulės, dydis 2. Kapsulės ilgis: $17,3 \pm 0,5$ mm. Kapsulės korpusas yra oranžinės arba rusvai oranžinės spalvos su balta žyma 2. Kapsulės dangtelis yra mėlynas. Kapsulės turinys yra nuo šviesiai geltonos iki geltonos spalvos miltelių.

Pomalidomide Krka 3 mg kietosios kapsulės

Kietosios, želatinos kapsulės, dydis 2. Kapsulės ilgis: $17,3 \pm 0,5$ mm. Kapsulės korpusas mėlsvai žalias su balta žyme 3. Kapsulės dangtelis mėlynas. Kapsulės turinys yra nuo šviesiai geltonos iki geltonos spalvos miltelių.

Pomalidomide Krka 4 mg kietosios kapsulės

Kietosios, želatinos kapsulės, dydis 2. Kapsulės ilgis: $17,3 \pm 0,5$ mm. Kapsulės korpusas yra šviesiai mėlynas su balta žyma 4. Kapsulės dangtelis yra mėlynas. Kapsulės turinys yra nuo šviesiai geltonos iki geltonos spalvos miltelių.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pomalidomide Krka kartu su bortezomibu ir deksametazonu skirtas suaugusių pacientų, sergančių daugine mieloma, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai vieną gydymo kursą (įskaitant gydymą lenalidomidu), gydymui.

Pomalidomide Krka kartu su deksametazonu skirtas suaugusių pacientų, sergančių recidyvuojančia ir refrakterine daugine mieloma, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai du gydymo kursus (įskaitant gydymą lenalidomidu ir bortezomibu) ir kuriems po paskutinio gydymo nustatytas ligos progresavimas, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas turi būti pradėtas ir stebimas gydytojų, turinčių daugines mielomas gydymo patirties.

Dozavimą tęsti arba koreguoti reikia atsižvelgiant į klinikinius ir laboratorinius duomenis (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Pomalidomidas kartu su bortezomibu ir deksametazonu

Rekomenduojama pradinė pomalidomido dozė yra 4 mg, vartojama per burną, vieną kartą per parą 1-14 pasikartojančio 21 dienos ciklo dienas.

Pomalidomidas vartojamas kartu su bortezomibu ir deksametazonu, kaip parodyta 1 lentelėje.

Rekomenduojama pradinė bortezomibo dozė yra $1,3 \text{ mg/m}^2$ į veną arba po oda, vieną kartą per parą, vartojama 1 lentelėje nurodytomis dienomis. Rekomenduojama deksametazono dozė yra 20 mg, vartojama per burną, vieną kartą per parą, 1 lentelėje nurodytomis dienomis.

Gydymas pomalidomidu kartu su bortezomibu ir deksametazonu skiriamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

1 lentelė. Rekomenduojama pomalidomido dozavimo schema, vartojant kartu su bortezomibu ir deksametazonu

1-8 ciklas	Diena (21 dienos ciklas)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomidas (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomibas (1,3 mg/m ²)	•			•				•			•										
Deksametazonas (20 mg)*	•	•		•	•			•	•		•	•									

Nuo 9 ciklo	Diena (21 dienos ciklas)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomidas (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomibas (1,3 mg/m ²)	•							•													
Deksametazonas (20 mg) *	•	•						•	•												

* > 75 metų pacientams žr. skyrių „Ypatingos populiacijos“.

Pomalidomido dozės koregavimas arba vartojimo nutraukimas

Norint pradėti naują gydymo pomalidomidu ciklą, neutrofilų skaičius turi būti $\geq 1 \times 10^9/l$, o trombocitų skaičius $\geq 50 \times 10^9/l$.

Nurodymai, kaip nutraukti gydymą pomalidomidu arba mažinti jo dozę pasireiškus su jo vartojimu susijusioms nepageidaujamos reakcijoms, pateikiami 2 lentelėje, dozių lygiai nurodyti 3 lentelėje toliau.

2 lentelė. Pomalidomido dozės koregavimo nurodymai[∞]

Toksinis poveikis	Dozės koregavimas
Neutropenija* ANS** < 0,5 x 10 ⁹ /l arba febrili neutropenija (≥ 38,5 °C temperatūra ir ANS < 1 x 10 ⁹ /l)	Laikina nutraukti gydymą pomalidomidu likusią ciklo dalį. Kas savaitę atlikti BKT***.
ANS vėl pasiekia ≥ 1 x 10 ⁹ /l	Vėl skirti vartoti pomalidomidą, sumažinus ankstesnę dozę vienu lygiu.
Kiekvienas kitas sumažėjimas < 0,5 x 10 ⁹ /l	Laikina nutraukti gydymą pomalidomidu.
ANS vėl pasiekia ≥ 1 x 10 ⁹ /l	Vėl skirti vartoti pomalidomidą, sumažinus ankstesnę dozę vienu lygiu.
Trombocitopenija Trombocitų skaičius < 25 x 10 ⁹ /l	Laikina nutraukti gydymą pomalidomidu likusią ciklo dalį. Kas savaitę atlikti BKT***.
Trombocitų skaičius vėl pasiekia ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Vėl skirti vartoti pomalidomidą, sumažinus ankstesnę dozę vienu lygiu.
Kiekvienas kitas sumažėjimas < 25 x 10 ⁹ /l	Laikina nutraukti gydymą pomalidomidu.
Trombocitų skaičius vėl pasiekia ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Vėl skirti vartoti pomalidomidą, sumažinus ankstesnę dozę vienu lygiu.
Išbėrimas 2-3 laipsnio išbėrimas	Apsvarstyti galimybę laikinai arba visiškai nutraukti gydymą pomalidomidu.
4 laipsnio išbėrimas arba odos lupimasis (įskaitant angioneurozinę edemą, anafilaksinę reakciją, eksfoliacinį ar pūslinį išbėrimą arba įtarus Stivenso-Džonsono sindromą [SDS], toksinę epidermio nekrolizę [TEN] ar reakciją į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais [VRESS])	Visiškai nutraukti gydymą (žr. 4.4 skyrių).
Kita Kiti ≥ 3 laipsnio su pomalidomidu susiję nepageidaujami reiškiniai	Laikina nutraukti gydymą pomalidomidu likusią ciklo dalį. Tęsti kitą ciklą, sumažinus ankstesnę dozę vienu lygiu (nepageidaujamas reiškinys turi išnykti arba pagerėti iki ≤ 2 laipsnio prieš atnaujinant dozavimą).

[∞] Dozės koregavimo nurodymai šioje lentelėje taikomi vartojant pomalidomidą kartu su bortezomibu ir deksametazonu ir vartojant pomalidomidą kartu su deksametazonu.

*Neutropenijos atveju gydytojas turi apsvarstyti augimo faktorių vartojimą.

**ANS – absoliutus neutrofilų skaičius;

***BKT – bendras kraujo tyrimas (ang. *Complete Blood Count, CBC*).

3 lentelė. Pomalidomido dozės mažinimas[∞]

Dozės lygis	Geriamoji pomalidomido dozė
Pradinė dozė	4 mg
Dozės lygis -1	3 mg
Dozės lygis -2	2 mg

Dozės lygis	Geriamoji pomalidomido dozė
Dozės lygis -3	1 mg

^aDozės mažinimo nurodymai šioje lentelėje taikomi vartojant pomalidomidą kartu su bortezomibu ir deksametazonu ir vartojant pomalidomidą kartu su deksametazonu.

Jei nepageidaujamos reakcijos pasireiškia sumažinus dozę iki 1 mg, gydymą reikia nutraukti.

Stiprūs CYP1A2 inhibitoriai

Jei stiprūs CYP1A2 inhibitoriai (pvz., ciprofloksacinas, enoksacinas ir fluvoksaminas) vartojami kartu su pomalidomidu, pomalidomido dozę reikia sumažinti 50 % (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Bortezomibo dozės koregavimas arba laikinas vartojimo nutraukimas

Nurodymus, kaip laikinai nutraukti arba mažinti bortezomibo dozę pasireiškus su jo vartojimu susijusioms nepageidaujamoms reakcijoms, gydytojai turi žiūrėti bortezomibo preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Deksametozano dozės koregavimas arba laikinas vartojimo nutraukimas

Nurodymai, kaip laikinai nutraukti arba sumažinti dozę dėl su mažomis deksametazono dozėmis susijusių nepageidaujamų reakcijų, pateikiami 4 ir 5 lentelėse toliau. Tačiau sprendimą laikinai nutraukti arba atnaujinti dozės vartojimą priima gydytojas remdamasis preparato charakteristikų santrauka (PCS).

4 lentelė. Deksametazono dozės koregavimo nurodymai

Toksinis poveikis	Dozės koregavimas
1-2 laipsnio dispepsija	Išlaikyti dozę ir gydyti histamino (H ₂) receptorių blokatoriais ar jiems ekvivalentiškais vaistiniais preparatais. Jei simptomai išlieka, sumažinti dozę vienu lygiu.
≥ 3 laipsnio dispepsija	Laikinai nutraukti gydymą, kol simptomai taps kontroliuojami. Papildomai skirti H ₂ receptorių blokatoriaus ir vėl skirti vartoti, sumažinus ankstesnę dozę vienu lygiu.
≥ 3 laipsnio edema	Jei reikia, vartoti diuretikų ir sumažinti dozę vienu lygiu.
≥ 2 laipsnio sumišimas ir nuotaikų kaita	Laikinai nutraukti gydymą, kol simptomai išnyks. Vėl skirti vartoti, sumažinus ankstesnę dozę vienu lygiu.
≥ 2 laipsnio raumenų silpnumas	Laikinai nutraukti gydymą, kol raumenų silpnumas bus ≤ 1 laipsnio. Vėl skirti vartoti, sumažinus ankstesnę dozę vienu lygiu.
≥ 3 laipsnio hiperglikemija	Sumažinti dozę vienu lygiu. Jei reikia, gydyti insulinu arba geriamaisiais gliukozės kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais.
Ūminis pankreatitas	Nutraukti gydymo deksametazonu kursą.
Kitos ≥ 3 laipsnio su deksametazonu susijusios nepageidaujamos reakcijos	Nutraukti gydymą deksametazonu, kol nepageidaujama reakcija sumažės iki ≤ 2 laipsnio. Vėl skirti vartoti, sumažinus ankstesnę dozę vienu lygiu.

Jei toksinis poveikis išlieka ilgiau nei 14 dienų, deksametazono dozė bus vėl skirta, sumažinus ankstesnę dozę vienu lygiu.

5 lentelė. Deksametazono dozės mažinimas

Dozės lygis	≤ 75 metų Dozė (1-8 ciklas: 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dienas ≥ 9 ciklas: 1, 2, 8, 9 kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dienas)	> 75 metų Dozė (1-8 ciklas: 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dienas ≥ 9 ciklas: 1, 2, 8, 9 kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dienas)
Pradinė dozė	20 mg	10 mg
Dozės lygis -1	12 mg	6 mg
Dozės lygis -2	8 mg	4 mg

Deksametazono vartojimą reikia nutraukti, jeigu ≤ 75 metų pacientas netoleruoja 8 mg arba > 75 metų pacientas netoleruoja 4 mg.

Jeigu bet kurio gydymo kurso komponento vartojimas visiškai nutraukiamas, likusių vaistinių preparatų vartojimas tęsiamas gydytojo nuožiūra.

Pomalidomidas kartu su deksametazonu

Rekomenduojama pradinė pomalidomido dozė yra 4 mg, vartojama per burną, vieną kartą per parą nuo 1 iki 21 kiekvieno 28 dienų gydymo ciklo dienos.

Rekomenduojama deksametazono dozė yra 40 mg, vartojama per burną, vieną kartą per parą 1, 8, 15 ir 22 kiekvieno 28 dienų ciklo dienas.

Gydymas pomalidomidu kartu su deksametazonu turi būti skiriamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Pomalidomido dozės koregavimas arba laikinas vartojimo nutraukimas

Nurodymai, kaip laikinai nutraukti ar sumažinti dozę dėl su pomalidomidu susijusių nepageidaujamų reakcijų, pateikiami 2 ir 3 lentelėse.

Deksametazono dozės koregavimas arba vartojimo nutraukimas

Nurodymai, kaip koreguoti dozę pasireiškus su deksametazonu susijusioms nepageidaujamoms reakcijoms, pateikiami 4 lentelėje. Nurodymai, kaip mažinti dozę pasireiškus su deksametazono vartojimu susijusioms nepageidaujamoms reakcijoms, pateikiami toliau 6 lentelėje. Tačiau sprendimą laikinai nurtraukti ar vėl pradėti vartoti vaistinį preparatą priima gydytojas remdamasis preparato charakteristikų santrauka (PCS).

6 lentelė. Deksametazono dozės mažinimas

Dozės lygis	≤ 75 metų 1, 8, 15 ir 22 kiekvieno 28 dienų ciklo dienas	> 75 metų 1, 8, 15 ir 22 kiekvieno 28 dienų ciklo dienas
Pradinė dozė	40 mg	20 mg
Dozės lygis -1	20 mg	12 mg
Dozės lygis -2	10 mg	8 mg

Deksametazono vartojimą reikia nutraukti, jeigu ≤ 75 metų pacientas netoleruoja 10 mg arba > 75 metų pacientas netoleruoja 8 mg.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Pomalidomido dozės koreguoti nereikia.

Pomalidomidas kartu su bortezomibu ir deksametazonu

> 75 metų pacientams rekomenduojama pradinė deksametazono dozė yra:

- nuo 1 iki 8 ciklo: 10 mg vieną kartą per parą 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ir 12 kiekvieno 21 dienos ciklo dieną;
- nuo 9 ciklo: 10 mg vieną kartą per parą 1, 2, 8 ir 9 kiekvieno 21 dienos ciklo dieną.

Pomalidomidas kartu su deksametazonu

> 75 metų pacientams pradinė deksametazono dozė yra:

- 20 mg vieną kartą per parą, vartojama 1, 8, 15 ir 22 kiekvieno 28 dienų ciklo dienas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientai, kurių bendras bilirubino kiekis serume yra $> 1,5 \times \text{VNR}$ (viršutinė normos riba), į klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo. Kepenų funkcijos sutrikimas turi vidutinį poveikį pomalidomido farmakokinetikai (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, vertinant pagal *Child-Pugh* kriterijus, pradinės pomalidomido dozės koreguoti nereikia. Tačiau, reikia atidžiai stebėti, ar pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, nepasireiškia nepageidaujamos reakcijos ir, jei reikia, mažinti dozę arba nutraukti pomalidomido vartojimą.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, pomalidomido dozės koreguoti nereikia. Hemodializės dienomis pacientai pomalidomido dozę turi vartoti po hemodializės.

Vaikų populiacija

Pomalidomidas nėra skirtas vaikams nuo 0 iki 17 metų dauginės mielomos indikacijai.

Be patvirtintų indikacijų, buvo tiriamas pomalidomido poveikis 4–18 metų vaikams, kurie serga pasikartojančiais ar progresuojančiais smegenų navikais. Tyrimų rezultatai neleido daryti išvados, kad tokio vaistinio preparato vartojimo nauda yra didesnė už riziką. Šiuo metu turimi duomenys yra aprašyti 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Pomalidomide Krka kietosios kapsulės turi būti vartojamos per burną kasdien tuo pačiu laiku. Kapsulių negalima atidaryti, laužyti ar kramtyti (žr. 6.6 skyrių). Kapsules reikia praryti nepažeistas, geriausia – užsigeriant vandeniu, su maistu ar be jo. Jeigu pacientas vieną dieną pamiršo išgerti pomalidomido dozę, tada jis turi išgerti įprastą skirtą dozę įprastu laiku kitą dieną. Pacientams negalima koreguoti dozės norint kompensuoti ankstesnėmis dienomis praleistą dozę.

Pomalidomido kapsulių negalima stumti per lizdinėje plokštelėje esančią foliją, nes tai gali sugadinti kapsulę. Kapsulę reikia išimti iš pakuotės nuplėšiant foliją nuo vieno atskiro lizdinės plokštelės elemento.

4.3 Kontraindikacijos

- Nėštumas.
- Vaisingos moterys, nebent įvykdytos visos nėštumo prevencijos programos sąlygos (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Pacientai vyrai, nesugebantys naudotis reikiamomis kontraceptinėmis priemonėmis (žr. 4.4 skyrių).

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

Teratogeninis poveikis

Pomalidomido negalima vartoti nėštumo metu, nes tikėtinas teratogeninis poveikis. Pomalidomido struktūra panaši į talidomido. Talidomidas yra žinoma teratogeninė veiklioji medžiaga žmogui, kuri sukelia sunkius, gyvybei pavojingus apsigimimus. Žiurkėms ir triušiams duodant pomalidomido pagrindinių organų formavimosi laikotarpiu, nustatytas teratogeninis pomalidomido poveikis (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo prevencijos programos sąlygos turi būti įgyvendintos visoms pacientėms, nebent yra akivaizdus įrodymas, kad pacientė yra nevaisinga.

Nevaisingos moters kriterijai

Pacientė moteris ar paciento vyro partnerė laikoma nevaisinga, jei ji atitinka bent vieną iš toliau nurodytų kriterijų:

- Amžius ≥ 50 metų ir natūrali amenorėja trunka ≥ 1 metus (amenorėja dėl vėžio gydymo arba žindymo metu neatmeta pastojimo galimybės).
- Gydytojo ginekologo patvirtintas ankstyvas kiaušidžių nepakankamumas.
- Anksčiau atlikta abipusė gimdos priedų pašalinimo operacija ar histerektomija.
- XY genotipas, Turnerio (*Turner*) sindromas, gimdos agenezė.

Patarimai

Vaisingai moteriai pomalidomido negalima vartoti, išskyrus toliau nurodytus atvejus.

- Ji supranta galimą teratogeninio poveikio riziką dar negimusiam vaikui.
- Ji supranta veiksmingos ir nenutrūkstamos kontracepcijos poreikį mažiausiai 4 savaites prieš pradedant gydymą, viso gydymo metu ir mažiausiai 4 savaites po gydymo pabaigos.
- Net jei vaisingai moteriai yra amenorėja, ji turi atsižvelgti į visus patarimus dėl veiksmingos kontracepcijos.
- Ji turi sugebėti naudotis veiksmingomis kontracepcijos priemonėmis.
- Ji yra informuota ir supranta galimas nėštumo pasekmes ir skubios konsultacijos poreikį iškilus nėštumo tikimybei.
- Ji supranta poreikį pradėti gydymą, kai tik po neigiamo nėštumo testo gaus pomalidomidą.
- Ji supranta poreikį ir sutinka atlikinėti nėštumo testą mažiausiai kas 4 savaites, nebent jai yra patvirtinta kiaušintakių sterilizacija.
- Ji patvirtina, kad supranta su pomalidomido vartojimu susijusią riziką bei būtinas atsargumo priemones.

Vaistinių preparatą vaisingai moteriai skiriantis gydytojas turi būti įsitikinęs, kad:

- pacientė laikysis Nėštumo prevencijos programos sąlygų, įskaitant patvirtinimą, kad ji gerai suprato šias sąlygas;
- pacientė patvirtina anksčiau minėtas sąlygas.

Farmakokinetikos duomenys rodo, kad pomalidomidas gydymo metu patenka į jį vartojančiųjų vyrų spermą. Atsargumo dėlei visi pomalidomidą vartojantys pacientai vyrai, ypač priklausantys ypatingoms populiacijoms, kurių eliminacijos laikas gali būti ilgesnis, pvz., dėl sutrikusios kepenų funkcijos, turi įvykdyti toliau pateiktas sąlygas.

- Jis supranta galimą teratogeninio poveikio riziką, jei turi lytinių santykių su nėščia arba vaisinga moterimi.
- Jis supranta, kad reikia naudoti prezervatyvą lytinių santykių su nėščia arba vaisinga moterimi metu, jei ji nenaudoja veiksmingo kontracepcijos metodo, gydymo metu (įskaitant laikinus

gydymo nutraukimus) ir 7 dienas po laikino ir (arba) visiško gydymo nutraukimo. Vyrams, kuriems atlikta vazektomija, taip pat reikia naudoti prezervatyvą lytinių santykių su nėščia arba vaisinga moterimi metu, nes sėklos skystyje gali būti pomalidomido likučių, nesant spermatozoidų.

- Jis supranta, kad jeigu jo partnerė pastoja jam vartojant pomalidomidą arba 7 dienas po jo vartojimo nutraukimo, jis turi nedelsdamas informuoti savo gydytoją, taip pat supranta, kad rekomenduojama nukreipti partnerę teratologijos srityje dirbančio gydytojo konsultacijai, ištyrimui bei stebėjimui.

Kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti mažiausiai vieną veiksmingą kontracepcijos metodą mažiausiai 4 savaites prieš pradėdamos gydymą, gydymo metu ir mažiausiai 4 savaites po gydymo pomalidomidu pabaigos, net ir laikinai nutraukus gydymą, išskyrus tuos atvejus, kai pacientė visiškai ir nuolatos susilaiko nuo lytinių santykių, tai patvirtinant kas mėnesį. Jei pacientas nevartoja veiksmingos kontracepcijos, jis turi būti nukreiptas pas atitinkamos srities sveikatos priežiūros specialistą, kad pradėtų naudoti kontracepcijos priemones.

Gali būti apsvarstomi šie tinkamos kontracepcijos metodų pavyzdžiai:

- kontraceptinis implantas;
- levonorgestrelį atpalaiduojanti vartojimo į gimdą sistema;
- medroksiprogesterono acetato depo injekcija;
- kiaušintakių sterilizacija;
- lytiniai santykiai tik su vyru, kuriam atlikta vazektomija, kuri patvirtinta dviem neigiamais ejakuliacijos tyrimais;
- ovuliaciją slopinančios tik progestogeno turinčios kontraceptinės tabletės (t.y. dezogestrelis).

Dėl padidėjusios venų trombozijos rizikos daugine mieloma sergančioms ir pomalidomidą bei deksametazoną vartojančioms pacientėms nerekomenduojama vartoti sudėtinės geriamosios kontracepcijos tablečių (taip pat žr. 4.5 skyrių). Jei pacientė vartoja sudėtinius geriamuosius kontraceptikus, turi būti apsvarstytas šio kontracepcijos metodo pakeitimas vienu iš anksčiau pateiktų veiksmingų kontracepcijos metodų. Venų trombozijos rizika išlieka dar 4-6 savaites po sudėtinų geriamųjų kontraceptikų vartojimo nutraukimo. Kontraceptinių steroidų veiksmingumas gali sumažėti gydymo su deksametazonu metu (žr. 4.5 skyrių).

Implantai ir levonorgestrelį atpalaiduojančios vartojimo į gimdą sistemos yra susijusios su padidėjusia infekcijos patekimo rizika jų įdėjimo metu bei nereguliaraus kraujavimo iš makšties rizika. Ypač pacientams, kuriems yra neutropenija, turi būti apsvarstomas profilaktinis antibiotikų skyrimas.

Varį atpalaiduojančių vartojimo į gimdą sistemų įvedimas nėra rekomenduojamas dėl potencialios infekcijos patekimo rizikos įdėjimo metu ir kraujo praradimo menstruacijų metu, kas galėtų kelti pavojų pacientėms, kurioms yra sunki neutropenija ar sunki trombocitopenija.

Nėštumo testai

Remiantis mūsų praktika, mediciniškai patikimus nėštumo testus, kurių minimalus jautrumas yra 25 mTV/ml, vaisingos moterys turi atlikti taip, kaip nurodyta toliau. Tai taikytina ir toms vaisingoms moterims, kurios praktikuoja visišką ir nuolatinį susilaikymą nuo lytinių santykių. Idealiu atveju nėštumo testas turi būti atliktas ir vaistinis preparatas turi būti paskirtas ir išduotas tą pačią dieną. Pomalidomidas vaisingoms moterims turi būti išduotas per 7 dienas po jo išrašymo.

Prieš pradėdant gydymą

Medikui prižiūrint nėštumo tyrimas turi būti atliktas konsultacijos, kurios metu skiriamas pomalidomidas, metu arba likus 3 dienoms iki šio vizito pas vaistinį preparatą skiriančią gydytoją

pacientei, kuri pastarąsias 4 savaites vartojo veiksmingą kontracepciją. Tyrimas turi užtikrinti, kad gydymą pomalidomidu pradėdanti pacientė nėra nėščia.

Stebėjimas ir gydymo pabaiga

Medikui prižiūrint nėštumo tyrimas turi būti kartojamas mažiausiai kas 4 savaites, įskaitant mažiausiai 4 savaites po gydymo pabaigos, nebent yra patvirtintas kiaušintakių sterilizacijos atvejis. Šie nėštumo testai turi būti atliekami apsilankymo pas vaistinį preparatą skiriančią gydytoją dieną arba likus 3 dienoms iki apsilankymo.

Papildomos atsargumo priemonės

Pacientas turi būti įspėtas niekuomet neduoti šio vaistinio preparato kitam asmeniui ir pabaigus gydymą grąžinti visas nesuvartotas kapsules savo vaistininkui.

Gydymo metu (įskaitant laikinus gydymo nutraukimus) ir bent 7 dienas po gydymo pomalidomidu nutraukimo pacientas negali būti kraujo, sėklos arba spermos donoru.

Ruošdami lizdinę plokštelę arba kapsulę, sveikatos priežiūros specialistai ir globėjai turi mūvėti vienkartinės pirštines. Moterims, kurios yra nėščios arba įtaria, kad galbūt yra nėščios, lizdinės plokštelės arba kapsulės ruošti negalima (žr. 6.6 skyrių).

Mokamoji medžiaga, vaistinio preparato receptų išrašymo ir išdavimo apribojimai

Siekdamas padėti pacientams išvengti pomalidomido poveikio vaisiui, registruotojas pateiks informacinę medžiagą sveikatos priežiūros specialistams, kad būtų sustiprintas perspėjimas apie galimą teratogeninį pomalidomido poveikį, kad prieš pradėdant gydymą šiuo vaistiniu preparatu būtų patariama kontracepcijos klausimais ir patariama dėl būtinybės atlikti nėštumo testus. Vaistinį preparatą išrašantis asmuo turi informuoti pacientą apie galimą teratogeninio poveikio riziką ir griežtas nėštumo prevencijos priemones, kaip aprašyta Nėštumo prevencijos programoje, ir pateikti pacientams atitinkamą pacientams skirtą mokamąją brošiūrą, paciento kortelę ir (arba) atitinkamą priemonę, kaip suderinta su kiekviena nacionaline kompetentinga institucija. Bendradarbiaujant su kiekviena nacionaline kompetentinga institucija buvo įgyvendinta kontroliuojamos prieigos sistema, į kurią įeina paciento kortelės ir (arba) lygiavertės receptų išrašymo ir (arba) vaistinio preparato išdavimo kontrolės priemonės naudojimas ir išsamių su indikacija susijusios informacijos rinkimas, siekiant stebėti vaistinio preparato vartojimą ne pagal indikacijas šalies teritorijoje. Idealiu atveju nėštumo testas turi būti atliktas ir vaistinis preparatas turi būti paskirtas ir išduotas tą pačią dieną. Vaisingoms moterims pomalidomidas turi būti išduodamas per 7 dienas nuo vaistinio preparato skyrimo ir medikui prižiūrint gavus neigiamą nėštumo testo rezultatą. Vaisingoms moterims receptai gali galioti ne ilgiau nei 4 gydymo savaites, laikantis patvirtintoms indikacijoms taikomo dozavimo režimo (žr. 4.2 skyrių), visiems kitiems pacientams – ne ilgiau nei 12 savaičių.

Hematologiniai reiškiniai

Pacientams su recidyvuojančia ir (arba) refrakterine daugine mieloma, kurią lydėjo anemija ir trombocitopenija, dažniausiai nustatyta 3-ojo ar 4-ojo laipsnio nepageidaujama hematologinė reakcija buvo neutropenija. Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia nepageidaujamos hematologinės reakcijos, ypač neutropenijos. Pacientams reikia patarti pranešti apie trumpalaikį karščiavimą nedelsiant. Gydytojai turi stebėti, ar pacientams nėra kraujavimo, įskaitant kraujavimą iš nosies, požymių, ypač kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie didina kraujavimo riziką (žr. 4.8 skyrių). Pradinio įvertinimo metu, pirmąsias 8 savaites ir po to kas mėnesį reikia kas savaitę atlikti bendrą kraujo tyrimą. Gali reikėti koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių). Pacientams gali reikėti papildomai vartoti kraujo preparatų ir (arba) augimo faktorių.

Tromboemboliniai reiškiniai

Pomalidomidą kartu su bortezomibu ir deksametazonu arba kartu su deksametazonu vartojantiems pacientams pasireiškė tromboemboliniai reiškiniai (daugiausiai giliųjų venų trombozės ir plaučių embolijos) bei arterijų trombozės reiškiniai (miokardo infarktas ir galvos smegenų kraujotakos sutrikimas) (žr. 4.8 skyrių). Todėl pacientus, kuriems yra žinomų tromboembolijos rizikos veiksnių, įskaitant ankstesnę trombozę, reikia atidžiai stebėti. Reikia imtis veiksmų mėginant sumažinti visus valdomuosius rizikos veiksnius (pvz., rūkymą, padidėjusį kraujospūdį ir hiperlipidemiją). Pacientams ir gydytojams patariama stebėti, ar neatsiranda tromboembolijos požymių ir simptomų. Pacientams reikia nurodyti kreiptis į gydytoją, jei pasireiškia tokie simptomai kaip dusulys, krūtinės skausmas, rankų ar kojų patinimas. Rekomenduojama vartoti antikoagulantus (jei tai nėra kontraindikuotina) (pvz., acetilsalicilo rūgštį, varfariną, hepariną ar klopidoogrelį), ypač pacientams, kuriems yra papildomų trombozės rizikos veiksnių. Sprendimas dėl profilaktinių priemonių turi būti priimtas atidžiai įvertinus individualius paciento rizikos veiksnius. Klinikinių tyrimų metu pacientai profilaktiškai vartojo acetilsalicilo rūgštį ar kitų trombozės susidarymą mažinančių vaistinių preparatų. Eritropoezę skatinančių vaistinių preparatų vartojimas yra susijęs su trombozės reiškiniais, įskaitant tromboemboliją, riziką. Todėl eritropoezę skatinančius vaistinius preparatus, taip pat kitus vaistinius preparatus, galinčius didinti tromboembolinių reiškinų riziką, reikia vartoti atsargiai.

Skydliaukės sutrikimai

Gauta pranešimų apie hipotirozės atvejus. Prieš pradedant gydymą, rekomenduojama optimaliai kontroliuoti gretutines ligas, kurios veikia skydliaukės funkciją. Rekomenduojama gydymo pradžioje ir vėliau stebėti skydliaukės funkciją.

Periferinė neuropatija

Pacientai, sergantys nepraecinančia ≥ 2 laipsnio periferine neuropatija, į klinikinius pomalidomido tyrimus įtraukti nebuvo. Tokius pacientus pomalidomidu reikia gydyti ypač atsargiai.

Reikšmingas širdies funkcijos sutrikimas

Pacientai, kuriems nustatytas reikšmingas širdies funkcijos sutrikimas (stazinis širdies nepakankamumas [III ar IV funkcinė klasė pagal NYHA (angl. *NY Heart Association*) klasifikaciją]; miokardo infarktas per 12 mėnesių nuo tyrimo pradžios; nestabilioji ar prastai kontroliuojama krūtinės angina), į klinikinius pomalidomido tyrimus įtraukti nebuvo. Nustatyta širdies reiškinų, įskaitant stazinį širdies nepakankamumą, plaučių edemą ir prieširdžių virpėjimą (žr. 4.8 skyrių), daugiausia pacientams, kurie jau serga širdies liga arba kuriems yra širdies reiškinų rizikos veiksnių. Tokius pacientus pomalidomidu reikia gydyti ypač atsargiai, reguliariai stebint, ar neatsirado širdies reiškinų požymių ar simptomų.

Naviko lizės sindromas

Didžiausia naviko lizės sindromo rizika yra tiems pacientams, kurių navikas iki gydymo labai išvešėjęs. Šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti ir imtis reikiamų atsargumo priemonių.

Antrieji pirminiai piktybiniai navikai

Pomalidomidą vartojantiems pacientams nustatyti antrieji pirminiai piktybiniai navikai, pvz., nemelanominis odos vėžys (žr. 4.8 skyrių). Prieš gydymą ir gydymo metu gydytojai, taikydami standartinę vėžio patikrą, turi atidžiai įvertinti, ar pacientams neatsirado antrųjų pirminių navikų ir pradėti gydymą pagal indikacijas.

Alerginės reakcijos ir sunkios odos reakcijos

Vartojant pomalidomidą nustatyta angioneurozinė edema, anafilaksinė reakcija ir sunkios dermatologinės reakcijos, įskaitant SDS, TEN ir VRESS (žr. 4.8 skyrių). Vaistinį preparatą skiriantis gydytojas pacientus turi įspėti dėl šių reakcijų požymių ir simptomų, pacientams reikia nurodyti nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jeigu jiems pasireiškia šių simptomų. Pomalidomido vartojimą reikia nutraukti pasireiškus eksfoliaciniam ar pūsliniam išbėrimui arba įtarus SDS, TEN arba VRESS; šioms reakcijoms išnykus, vartojimo tęsti negalima. Pacientai, kuriems yra pasireiškę sunkių alerginių reakcijų vartojant talidomidą arba lenalidomidą, į klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo, jiems gali būti didesnė padidėjusio jautrumo rizika ir jiems pomalidomido skirti negalima. Pasireiškus 2–3 laipsnio odos išbėrimui, reikia apsvarstyti galimybę laikinai arba visiškai nutraukti pomalidomido vartojimą. Pasireiškus angioneurozinei edemai ir anafilaksinei reakcijai, pomalidomido vartojimą reikia visiškai nutraukti.

Svaigulys ir sumišimas

Vartojant pomalidomidą, nustatyti svaigulio ir sumišimo būsenos atvejai. Pacientai turi vengti situacijų, kuriose gali pasireikšti svaigulys ir sumišimas, bei nevartoti kitų vaistinių preparatų, kurie gali sukelti svaigulį ar sumišimą, prieš tai nepasitarę su medikais.

Intersticinė plaučių liga (IPL)

Vartojant pomalidomidą, nustatyta IPL ir susiję reiškiniai, įskaitant pneumonito atvejus. Reikia atidžiai įvertinti pacientus, kuriems nustatytas ūminis ligos pasireiškimas arba nepaaiškinamas plaučių simptomų pasunkėjimas, kad būtų atmesta IPL galimybė. Kol bus ištirti šie simptomai, gydymą pomalidomidu reikia nutraukti, o jei patvirtinta IPL, reikia pradėti atitinkamą gydymą. Gydymą pomalidomidu galima tęsti tik kruopščiai įvertinus jo naudą ir riziką.

Kepenų sutrikimai

Pomalidomidu gydomiems pacientams nustatytas labai padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas ir bilirubino kiekis (žr. 4.8 skyrių). Taip pat nustatyta hepatito, dėl kurio reikėjo nutraukti pomalidomido vartojimą, atvejų. Rekomenduojama pirmuosius 6 gydymo pomalidomidu mėnesius ir po to, jei yra klinikinių indikacijų, reguliariai stebėti kepenų funkciją.

Infekcijos

Pacientams, vartojantiems pomalidomidą kartu su deksametazonu, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu (HBV), retai nustatyta hepatito B reaktyvacija. Kai kuriais iš šių atvejų išsivystė ūminis kepenų nepakankamumas, dėl kurio reikėjo nutraukti pomalidomido vartojimą. Prieš pradėdant gydymą pomalidomidu reikia ištirti, ar nėra hepatito B viruso. Pacientams, kuriems tyrimais nustatyta HBV infekcija, rekomenduojama pasitarti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties. Pomalidomido ir deksametazono derinį atsargiai reikia vartoti pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu (HBV), įskaitant pacientus, kuriems nustatyta antikūnų prieš HBc, bet nenustatyta HBsAg. Viso gydymo metu reikia atidžiai stebėti, ar šiems pacientams nepasireiškia aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų.

Progresuojanti daugiažidinė leukoencefalopatija (PDL)

Vartojant pomalidomidą, gauta pranešimų apie progresuojančios daugiažidinės leukoencefalopatijos atvejus, įskaitant mirtinus atvejus. Apie PDL buvo pranešta praėjus nuo kelių mėnesių iki kelerių metų nuo gydymo pomalidomidu pradžios. Paprastai apie tokius atvejus buvo pranešama, kai pacientai tuo pat metu vartojo deksametazoną arba pacientai prieš tai buvo gydyti kitais imuninę sistemą slopinančiais chemoterapiniais vaistiniais preparatais. Gydytojai turi reguliariai tikrinti pacientų sveikatos būklę ir apsvarstyti PDL galimybę atlikdami diferencinę diagnostiką pacientams, kuriems

pasireiškia nauji arba sunkėjantys neurologiniai simptomai, taip pat kognityviniai arba su elgesiu susiję požymiai arba simptomai. Pacientams taip pat reikia patarti informuoti savo partnerį (-ę) arba juos slaugančius asmenis apie jiems taikomą gydymą, nes šie žmonės gali pastebėti simptomus, kurių pats pacientas gali nepastebėti.

Vertinant PDL galimybę, reikia atlikti neurologinį vertinimą, galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimą ir cerebrospinalinio skysčio analizę dėl *John Cunningham* viruso (JCV) DNR polimerazės grandininės reakcijos (PGR) būdu arba atliekant galvos smegenų biopsiją su tyrimu dėl JCV. Gavus neigiamus analizės dėl JCV PGR būdu rezultatus, PDL galimybės negalima atmesti. Nepavykus nustatyti kitos diagnozės, galima pagrįsti tolesnį paciento būklės stebėjimą ir atlikti papildomus tyrimus.

Įtarus PDL, nebegalima toliau vartoti vaistinio preparato, kol nebus atmesta PDL galimybė. Patvirtinus PDL, būtina visiškai nutraukti gydymą pomalidomidu.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Natris

Vienoje šio vaistinio preparato kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Izomaltas

Pomalidomide Krka sudėtyje yra izomalto. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Pomalidomido poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Pomalidomidas neturėtų sukelti kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos dėl P450 izofermentų slopinimo ar indukcijos arba nešiklių slopinimo, vartojant kartu su šių fermentų ar nešiklių substratais. Galima tokia sąveika, įskaitant galimą pomalidomido poveikį sudėtinių geriamųjų kontraceptikų farmakokinetikai, kliniškai neiširta (žr. 4.4 skyrių „Teratogeninis poveikis“).

Kitų vaistinių preparatų poveikis pomalidomidui

Pomalidomidą iš dalies metabolizuoja CYP1A2 ir CYP3A4/5. Jis taip pat yra P-glikoproteino substratas. Vartojant pomalidomidą kartu su stipriu CYP3A4/5 ir P-gp inhibitoriumi ketokonazolu arba stipriu CYP3A4/5 induktoriumi karbamazepinu, kliniškai reikšmingo poveikio pomalidomido ekspozicijai nenustatyta. Kartu vartojant stiprų CYP1A2 inhibitorių fluvoksaminą su pomalidomidu ir ketokonazolu, vidutinė pomalidomido ekspozicija padidėjo 107 % su 90 % pasikliautiniu intervalu [nuo 91 % iki 124 %], palyginti su pomalidomido vartojimu tik su ketokonazolu. Atliekant antrąjį tyrimą, skirtą įvertinti CYP1A2 inhibitoriaus įtaką metabolizmo pokyčiams, nustatyta, kad vartojant fluvoksamino ir pomalidomido derinį, vidutinė pomalidomido ekspozicija padidėjo 125 % su 90 % pasikliautiniu intervalu [nuo 98 % iki 157 %], palyginti su vien pomalidomido vartojimu. Jei stiprūs CYP1A2 inhibitoriai (ciprofloksacinas, enoksacinas ir fluvoksaminas) vartojami kartu su pomalidomidu, pomalidomido dozę reikia sumažinti 50 %.

Deksametazonas

Daugine mieloma sergantiems pacientams vartojant kartotines iki 4 mg pomalidomido dozes kartu su 20-40 mg deksametazono (silpnu ar vidutinio stiprumo kelių CYP fermentų, įskaitant CYP3A, induktoriumi) doze, poveikio pomalidomido farmakokinetikai, lyginant su atskirai vartojamu pomalidomidu, nenustatyta.

Deksametazono poveikis varfarinui nėra žinomas. Gydomo metu reikalingas varfarino koncentracijos stebėjimas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Jeigu vartodama pomalidomidą pacientė pastoja, reikia nutraukti gydymą ir nukreipti pacientę teratologijos srityje dirbančio gydytojo konsultacijai, ištyrimui bei stebėjimui. Jeigu pomalidomidu gydomo vyro partnerė pastoja, partnerę rekomenduojama nukreipti teratologijos srityje dirbančio gydytojo konsultacijai, ištyrimui bei stebėjimui. Pomalidomido patenka į vyrų spermą. Atsargumo dėlei visi pomalidomidą vartojantys pacientai vyrai turi naudotis prezervatyvais gydymo metu, praleidus dozę ir 7 dienas po gydymo nutraukimo, jei partnerė yra nėščia arba vaisinga ir nevartoja kontracepcijos (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Nėštumas

Tikėtinas teratogeninis pomalidomido poveikis žmonėms. Pomalidomido negalima vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, nebent buvo įgyvendintos visos nėštumo prevencijos sąlygos (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Žindymas

Nežinoma, ar pomalidomidas išsiskiria į motinos pieną. Davus žindančioms žiurkėms pomalidomido, jo buvo aptikta žiurkių piene. Kadangi pomalidomidas žindomiems kūdikiams gali sukelti nepageidaujamų reakcijų, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą moteriai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti vaistinio preparato vartojimą.

Vaisingumas

Nustatytas neigiamas pomalidomido poveikis vaisingumui ir teratogeninis poveikis gyvūnams. Davus pomalidomido vaikingoms triušių patelėms, vaistinis preparatas prasiskverbė pro placentą ir jo buvo aptikta vaisiaus kraujyje (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pomalidomidas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Buvo pranešta apie nuovargį, sumažėjusį sąmoningumą, sumišimą ir svaigulį, pasireiškusį vartojant pomalidomidą. Jeigu pasireiškė toks poveikis, pacientams reikia nurodyti gydymo pomalidomido metu nevairuoti automobilių, nevaldyti mechanizmų ir neužsiimti pavojinga veikla.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Pomalidomidas kartu su bortezomibu ir deksametazonu

Dažniausiai stebėti kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai buvo neutropenija (54,0 %), trombocitopenija (39,9 %) ir anemija (32,0 %). Tarp kitų dažniausiai nustatytų nepageidaujamų reakcijų buvo periferinė sensorinė neuropatija (48,2 %), nuovargis (38,8 %), viduriavimas (38,1 %), vidurių užkietėjimas (38,1 %) ir periferinė edema (36,3 %). Dažniausiai stebėtos 3 ir 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai, įskaitant neutropeniją (47,1 %), trombocitopeniją (28,1 %) ir anemiją (15,1 %). Dažniausiai stebėta sunki nepageidaujama reakcija buvo pneumonija (12,2 %).

Tarp kitų nustatytų sunkių nepageidaujamų reakcijų buvo karščiavimas (4,3 %), apatinių kvėpavimo takų infekcija (3,6 %), gripas (3,6 %), plaučių embolija (3,2 %), prieširdžių virpėjimas (3,2 %) ir ūminis inkstų pažeidimas (2,9 %).

Pomalidomidas kartu su deksametazonu

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai stebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai, įskaitant anemiją (45,7 %), neutropeniją (45,3 %) ir trombocitopeniją (27 %); bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai, įskaitant nuovargį (28,3 %), karščiavimą (21 %) ir periferinę edemą (13 %); taip pat infekcijos ir infestacijos, įskaitant pneumoniją (10,7 %). Periferinės neuropatijos nepageidaujamos reakcijos nustatytos 12,3 % pacientų, venų embolijos ar trombozės reiškinių (VTR) nepageidaujamos reakcijos nustatytos 3,3 % pacientų. Dažniausiai stebėtos 3-ojo ir 4-ojo laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai, įskaitant neutropeniją (41,7 %), anemiją (27 %) ir trombocitopeniją (20,7 %); infekcijos ir infestacijos, įskaitant pneumoniją (9 %); taip pat bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai, įskaitant nuovargį (4,7 %), karščiavimą (3 %) ir periferinę edemą (1,3 %). Dažniausiai stebėta sunki nepageidaujama reakcija buvo pneumonija (9,3 %). Tarp kitų nustatytų sunkių nepageidaujamų reakcijų buvo febrilinė neutropenija (4,0 %), neutropenija (2,0 %), trombocitopenija (1,7 %) ir VTR nepageidaujamos reakcijos (1,7 %).

Paprastai nepageidaujamos reakcijos dažniau pasireiškė per pirmus 2 gydymo pomalidomidu ciklus.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Visos ir 3 ar 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos, stebėtos pacientams, gydytiems pomalidomidu kartu su bortezomibu ir deksametazonu, pomalidomidu kartu su deksametazonu ir stebėjimo vaistiniam preparatui esant rinkoje metu pateiktos 7 lentelėje pagal organų sistemų klases (OSK) bei pasireiškimo dažnį.

Dažnis apibūdinamas pagal esamas gaires: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

7 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos (NR), nustatytos klinikiniuose tyrimuose ir vaistiniam preparatui esant rinkoje

Kombinuotas gydymas	Pomalidomidas/bortezomibas/ deksametazonas		Pomalidomidas/deksametazonas	
Organų sistemų klasė/tinkamiausias terminas	Visos NR	3-4-ojo laipsnio NR	Visos NR	3-4-ojo laipsnio NR
Infekcijos ir infestacijos				
Pneumonija	Labai dažnas	Labai dažnas	-	-
Pneumonija (bakterinės, virusinės ir grybelinės infekcijos, įskaitant oportunistines infekcijas)	-	-	Labai dažnas	Dažnas
Bronchitas	Labai dažnas	Dažnas	Dažnas	Nedažnas
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Labai dažnas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Virusinė viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Labai dažnas	-	-	-
Sepsis	Dažnas	Dažnas	-	-
Septinis šokas	Dažnas	Dažnas	-	-

Neutropeninis sepsis	-	-	Dažnas	Dažnas
<i>Clostridium difficile</i> sukeltas kolitas	Dažnas	Dažnas	-	-
Bronchopneumonija	-	-	Dažnas	Dažnas
Kvėpavimo takų infekcija	Dažnas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Apatinių kvėpavimo takų infekcija	Dažnas	Dažnas	-	-
Plaučių infekcija	Dažnas	Nedažnas	-	-
Gripas	Labai dažnas	Dažnas	-	-
Bronchiolitas	Dažnas	Dažnas	-	-
Šlapimo takų infekcija	Labai dažnas	Dažnas	-	-
Nazofaringitas	-	-	Dažnas	-
Juostinė pūslelinė (<i>Herpes zoster</i>)	-	-	Dažnas	Nedažnas
Hepatito B reaktyvacija	-	-	Dažnis nežinomas*	Dažnis nežinomas*
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)				
Bazalinių ląstelių karcinoma	Dažnas	Nedažnas	-	-
Bazalinių ląstelių karcinoma	-	-	Nedažnas	Nedažnas
Odos žvyninių ląstelių karcinoma	-	-	Nedažnas	Nedažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
Neutropenija	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Trombocitopenija	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Leukopenija	Labai dažnas	Dažnas	Labai dažnas	Dažnas
Anemija	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Febrilinė neutropenija	Dažnas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Limfopenija	Dažnas	Dažnas	-	-
Pancitopenija	-	-	Dažnas*	Dažnas*
Imuninės sistemos sutrikimai				
Angioneurozinė edema	-	-	Dažnas*	Nedažnas*
Dilgėlinė	-	-	Dažnas*	Nedažnas*
Anafilaksinė reakcija	Dažnis nežinomas*	Dažnis nežinomas*	-	-
Solidinio organo transplantanto atmetimas	Dažnis nežinomas*	-	-	-
Endokrininiai sutrikimai				
Hipotirozė	Nedažnas*	-	-	-
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				
Hipokalemija	Labai dažnas	Dažnas	-	-
Hiperglikemija	Labai dažnas	Dažnas	-	-
Hipomagnezemija	Dažnas	Dažnas	-	-

Hipokalcemija	Dažnas	Dažnas	-	-
Hipofosfatemija	Dažnas	Dažnas	-	-
Hiperkalemija	Dažnas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Hiperkalcemija	Dažnas	Dažnas	-	-
Hiponatremija	-	-	Dažnas	Dažnas
Sumažėjęs apetitas	-	-	Labai dažnas	Nedažnas
Hiperuricemija	-	-	Dažnas*	Dažnas*
Naviko lizės sindromas	-	-	Nedažnas*	Nedažnas*
Psichikos sutrikimai				
Nemiga	Labai dažnas	Dažnas	-	-
Depresija	Dažnas	Dažnas	-	-
Sumišimo būklė	-	-	Dažnas	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai				
Periferinė sensorinė neuropatija	Labai dažnas	Dažnas	Dažnas	Nedažnas
Svaigulys	Labai dažnas	Nedažnas	Dažnas	Nedažnas
Drebulys	Labai dažnas	Nedažnas	Dažnas	Nedažnas
Apalpinimas	Dažnas	Dažnas	-	-
Periferinė sensorinė motorinė neuropatija	Dažnas	Dažnas	-	-
Parestezija	Dažnas	-	-	-
Sutrikęs skonio pojūtis	Dažnas	-	-	-
Sutrikusi sąmonė	-	-	Dažnas	Dažnas
Intrakranijinis kraujavimas	-	-	Dažnas*	Nedažnas*
Cerebrovaskulinis reiškiny	-	-	Nedažnas*	Nedažnas*
Akių sutrikimai				
Katarakta	Dažnas	Dažnas	-	-
Ausų ir labirintų sutrikimai				
Svaigimas (<i>vertigo</i>)	-	-	Dažnas	Dažnas
Širdies sutrikimai				
Prieširdžių virpėjimas	Labai dažnas	Dažnas	Dažnas*	Dažnas*
Širdies nepakankamumas	-	-	Dažnas*	Dažnas*
Miokardo infarktas	-	-	Dažnas*	Nedažnas*
Kraujagyslių sutrikimai				
Giliųjų venų trombozė	Dažnas	Nedažnas	Dažnas	Nedažnas
Hipotenzija	Dažnas	Dažnas	-	-
Hipertenzija	Dažnas	Dažnas	-	-

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				
Dispėja	Labai dažnas	Dažnas	Labai dažnas	Dažnas
Kosulys	Labai dažnas	-	Labai dažnas	Nedažnas
Plaučių embolija	Dažnas	Dažnas	Dažnas	Nedažnas
Kraujavimas iš nosies	-	-	Dažnas*	Nedažnas*
Intersticinė plaučių liga	-	-	Dažnas*	Nedažnas*
Virškinimo trakto sutrikimai				
Viduriavimas	Labai dažnas	Dažnas	Labai dažnas	Dažnas
Vėmimas	Labai dažnas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Pykinimas	Labai dažnas	Nedažnas	Labai dažnas	Nedažnas
Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas	Dažnas	Labai dažnas	Dažnas
Pilvo skausmas	Labai dažnas	Dažnas	-	-
Skausmas viršutinėje pilvo dalyje	Dažnas	Nedažnas	-	-
Stomatitas	Dažnas	Nedažnas	-	-
Burnos sausmė	Dažnas	-	-	-
Pilvo pūtimas	Dažnas	Nedažnas	-	-
Kraujavimas iš virškinimo trakto	-	-	Dažnas	Nedažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				
Hiperbilirubinemija	-	-	Nedažnas	Nedažnas
Hepatitis	-	-	Nedažnas*	-
Odos ir poodinio audinio sutrikimai				
Išbėrimas	Labai dažnas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Niežėjimas	-	-	Dažnas	-
Reakcija į vaistinių preparatų su eozinofilija ir sisteminiais simptomais	-	-	Dažnis nežinomas*	Dažnis nežinomas*
Toksinė epidermio nekrolizė	-	-	Dažnis nežinomas*	Dažnis nežinomas*
Stivenso Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas	-	-	Dažnis nežinomas*	Dažnis nežinomas*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				
Raumenų silpnumas	Labai dažnas	Dažnas	-	-
Nugaros skausmas	Labai dažnas	Dažnas	-	-
Kaulų skausmas	Dažnas	Nedažnas	Labai dažnas	Dažnas
Raumenų spazmas	Labai dažnas	-	Labai dažnas	Nedažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				
Ūminis inkstų pažeidimas	Dažnas	Dažnas	-	-
Lėtinis inkstų pažeidimas	Dažnas	Dažnas	-	-

Šlapimo susilaikymas	Dažnas	Dažnas	Dažnas	Nedažnas
Inkstų nepakankamumas	-	-	Dažnas	Dažnas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai				
Dubens skausmai			Dažnas	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai				
Nuovargis	Labai dažnas	Dažnas	Labai dažnas	Dažnas
Karščiavimas	Labai dažnas	Dažnas	Labai dažnas	Dažnas
Periferinė edema	Labai dažnas	Dažnas	Labai dažnas	Dažnas
Ne širdies skausmas krūtinės srityje	Dažnas	Dažnas	-	-
Edema	Dažnas	Dažnas	-	-
Tyrimai				
Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas	Dažnas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Sumažėjęs svoris	Dažnas	Dažnas	-	-
Sumažėjęs neutrofilų skaičius	-	-	Dažnas	Dažnas
Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius	-	-	Dažnas	Dažnas
Sumažėjęs trombocitų skaičius	-	-	Dažnas	Dažnas
Padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje	-	-	Dažnas*	Nedažnas*
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos				
Apalpinimas	Dažnas	Dažnas	-	-

* Nustatytos vaistiniam preparatui esant rinkoje.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Šiame skyriuje pateikiamas dažnis paremtas klinikiniais tyrimais, kuriuose dalyvavo pacientai, gydyti pomalidomidu kartu su borteomibu ir deksametazonu (Pom+Btz+Deks) arba kartu su deksametazonu (Pom+Deks).

Teratogeninis poveikis

Pomalidomido struktūra panaši į talidomido. Talidomidas yra žinoma teratogeninė veiklioji medžiaga žmogui, kuri sukelia sunkius, gyvybei pavojingus apsigimimus. Žiurkėms ir triušiams duodant pomalidomido pagrindinių organų formavimosi laikotarpiu, nustatytas teratogeninis pomalidomido poveikis (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius). Jei pomalidomidas vartojamas nėštumo metu, gali pasireikšti teratogeninis pomalidomido poveikis žmonėms (žr. 4.4 skyrių).

Neutropenija ir trombocitopenija

Neutropenija pasireiškė iki 54,0 % (Pom+Btz+Deks) pacientų (47,1 % (Pom+Btz+Deks) 3 ar 4 laipsnio). Dėl neutropenijos reikėjo nutraukti gydymą pomalidomidu 0,7 % pacientų ir ji nedažnai buvo sunki.

Febrilinė neutropenija (FN) pasireiškė 3,2 % (Pom+Btz+Deks) pacientų ir 6,7 % (Pom+Deks) pacientų, sunki FN nustatyta 1,8 % (Pom+Btz+Deks) pacientų ir 4,0 % (Pom+Deks) pacientų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Trombocitopenija pasireiškė 39,9 % (Pom+Btz+Deks) pacientų ir 27,0 % (Pom+Deks) pacientų. Trombocitopenija buvo 3-ojo ar 4-ojo laipsnio 28,1 % (Pom+Btz+Deks) pacientų ir 20,7 % (Pom+Deks) pacientų, dėl jos reikėjo nutraukti pomalidomido vartojimą 0,7 % (Pom+Btz+Deks) pacientų ir 0,7 % (Pom+Deks) pacientų ir buvo sunki 0,7 % (Pom+Btz+Deks) ir 1,7 % (Pom+Deks) pacientų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Neutropenija ir trombocitopenija dažniau pasireiškė per pirmus 2 gydymo pomalidomidu kartu su bortezumibu ir deksametazonu arba kartu su deksametazonu ciklus.

Infekcija

Infekcija buvo dažniausias nehematologinis toksinis poveikis.

Infekcija pasireiškė 83,1 % (Pom+Btz+Deks) pacientų ir 55,0 % (Pom+Deks) pacientų (34,9 % (Pom+Btz+Deks) ir 24,0 % (Pom+Deks) 3 ar 4 laipsnio). Viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir pneumonija buvo dažniausiai nustatytos infekcijos. Mirtinos (5 laipsnio) infekcijos pasireiškė 4,0 % (Pom+Btz+Deks) pacientų ir 2,7 % (Pom+Deks) pacientų. Dėl infekcijų pomalidomido vartojimą reikėjo nutraukti 3,6 % (Pom+Btz+Deks) pacientų ir 2,0 % (Pom+Deks) pacientų.

Tromboemboliniai reiškiniai

Klinikinių tyrimų metu profilaktškai vartoti acetilsalicilo rūgštį (ir kitų antikoagulantų didelės rizikos pacientams) buvo privaloma visiems pacientams. Yra rekomenduotas gydymas antikoaguliantais (jei nėra kontraindikuotinas) (žr. 4.4 skyrių).

Venų tromboemboliniai reiškiniai (VTR) pasireiškė 12,2 % (Pom+Btz+Deks) ir 3,3 % (Pom+Deks) pacientų (5,8 % (Pom+Btz+Deks) ir 1,3 % (Pom+Deks) 3 ar 4 laipsnio). Sunkūs VTR nustatyti 4,7 % (Pom+Btz+Deks) ir 1,7 % (Pom+Deks) pacientų, mirtinų reakcijų nenustatyta, VTR buvo susiję gydymo pomalidomidu nutraukimu iki 2,2 % (Pom+Btz+Deks) pacientų.

Periferinė neuropatija – pomalidomidas kartu su bortezumibu ir deksametazonu

Pacientai, 14 dienų iki atsitiktinių imčių laikotarpio, sergantys nepraėinančia ≥ 2 laipsnio periferine neuropatija su skausmu, į klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo. Periferinė neuropatija pasireiškė 55,4 % pacientų (10,8 % 3 laipsnio, 0,7 % 4 laipsnio). Pagal ekspoziciją koreguoti rodikliai buvo panašūs visose gydymo grupėse. Maždaug 30 % pacientų, kuriems pasireiškė periferinė neuropatija, anksčiau buvo periferinė neuropatija pradinio įvertinimo metu. Dėl periferinės neuropatijos reikėjo nutraukti gydymą bortezumibu maždaug 14,4 % pacientų, pomalidomidu – 1,8 %, deksametazonu – 1,8 % Pom+Btz+Deks grupės pacientų ir 8,9 % – Btz+Deks grupės pacientų.

Periferinė neuropatija – pomalidomidas kartu su deksametazonu

Pacientai, sergantys nepraėinančia ≥ 2 laipsnio periferine neuropatija, į klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo. Periferinė neuropatija, daugiausiai 1-ojo ar 2-ojo laipsnio, pasireiškė 12,3 % pacientų (1,0 % 3 arba 4 laipsnio). Sunkių periferinės neuropatijos reakcijų nenustatyta, dėl periferinės neuropatijos gydymą reikėjo nutraukti 0,3 % pacientų (žr. 4.4 skyrių).

Kraujavimas

Vartojant pomalidomidą nustatyti hemoraginiai sutrikimai, ypač pacientams, kuriems yra rizikos veiksnių, pvz., kartu vartojant vaistinius preparatus, didinančius polinkį į kraujavimą. Hemoraginiai reiškiniai buvo kraujavimas iš nosies, intrakranijinis kraujavimas ir kraujavimas iš virškinimo trakto.

Alerginės reakcijos ir sunkios odos reakcijos

Vartojant pomalidomidą nustatyta angioneurozinė edema, anafilaksinė reakcija ir sunkių odos reakcijų, įskaitant SDS, TEN ir VRESS. Pacientams, kuriems yra pasireiškęs sunkus išbėrimas vartojant lenalidomidą arba talidomidą, pomalidomido skirti negalima (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikams (nuo 4 iki 18 metų), kurie sirgo pasikartojančiais ar progresuojančiais smegenų navikais, vartojant vaistinį preparatą stebėtos nepageidaujamos reakcijos atitiko žinomą pomalidomido saugumo santrauką suaugusiems pacientams (žr. 5.1 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Tyrimų metu sveikiems savanoriams vartojant net 50 mg vienkartinę pomalidomido dozę, su perdozavimu susijusių sunkių nepageidaujamų reakcijų nenustatyta. Daugine mieloma sergantiems pacientams vartojant net 10 mg kartą per parą kartotines dozes, su perdozavimu susijusių sunkių nepageidaujamų reakcijų nenustatyta. Dozę ribojantis toksinis poveikis buvo mielosupresija. Tyrimų metu nustatyta, kad pomalidomidas gali būti šalinamas hemodialize.

Perdozavimo atveju rekomenduojama palaikomoji priežiūra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, kiti imunosupresantai, ATC kodas – L04AX06.

Veikimo mechanizmas

Pomalidomidas tiesiogiai cidiškai veikia mielomos navikines ląsteles, turi imunomoduliuojamąjį poveikį ir slopina stromos ląstelių dalyvavimą dauginės mielomos navikinių ląstelių augime. Tiksliau sakant, pomalidomidas slopina hemopoetinių navikinių ląstelių proliferaciją ir skatina jų apoptozę. Taip pat pomalidomidas slopina lenalidomidui atsparių dauginės mielomos ląstelių eilių proliferaciją ir sąveikauja su deksametazonu lenalidomidui jautrių ir lenalidomidui atsparių ląstelių eilėse, skatindamas navikinių ląstelių apoptozę. Pomalidomidas skatina T ląstelių ir NK (*angl. Natural Killer*) ląstelių ląstelinį imunitetą bei monocituose slopina prouždegiminių citokinų, pavyzdžiui, TNF- α ir IL-6, gamybą. Pomalidomidas taip pat slopina angiogenezę blokuodamas endotelio ląstelių migravimą ir adheziją.

Pomalidomidas jungiasi tiesiogiai su baltymu cereblonu (CRBN), įeinančiu į E3 ligazės kompleksą, kurį sudaro baltymas 1 (DDB1), kuris jungiasi su pažeista dezoksiribonukleino rūgštimi (DNR), kulinas 4 (CUL4) ir kulinų 1 reguliatorius (Roc1), jis gali slopinti CRBN autoubikvitinimą komplekso viduje. E3 ubikvitino ligazės atsako už įvairių substratinių baltymų poliubikvitinimą ir gali iš dalies paaiškinti plejotropinį ląstelių poveikį, pasireiškiantį gydant pomalidomidu.

Esant pomalidomidui *in vitro*, substratiniai baltymai Aiolos ir Ikaros yra reikalingi ubikvitinimui ir tolesniam skaidymui, kuris sukelia tiesioginį citotoksinį ir imunomoduliuojamąjį poveikį. *In vivo* gydymas pomalidomidu sumažino Ikaros kiekį pacientams, sergantiems recidyvuojančia lenalidomidui refrakterine daugine mieloma.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pomalidomidas kartu su bortezomibu ir deksametazonu

Pomalidomido, vartojamo kartu su bortezomibu ir maža deksametazono doze

(Pom + Btz + M deks D), veiksmingumas ir saugumas buvo lyginamas su bortezomibu ir maža deksametazono doze (Btz + M deks D) III fazės daugiacentriame, atsitiktinių imčių, atvira tyrime (CC-4047-MM-007) anksčiau gydytiems suaugusiems pacientams, sergantiems daugine mieloma, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai vieną gydymo kursą (įskaitant gydymą lenalidomidu), ir kuriems nustatytas ligos progresavimas paskutinio gydymo metu arba po jo. Iš viso į tyrimą buvo įtraukti ir atsitiktiniu imčių būdu buvo paskirstyti 559 pacientai: 281 Pom + Btz + M deks D grupėje ir 278 Btz + D deks D grupėje. 54 % pacientų buvo vyrai, visos populiacijos amžiaus mediana buvo 68 metai (min., maks.: 27, 89 metų). Maždaug 70 % pacientų sunkiai pasidavė gydymui lenalidomidu (71,2 % Pom + Btz + M deks D, 68,7 % Btz + M deks D). Maždaug 40 % pacientų buvo pirmasis atkrytis ir maždaug 73 % pacientų anksčiau buvo gydyti bortezomibu.

Pom + Btz + M deks D grupės pacientams buvo skiriama vartoti 4 mg geriamojo pomalidomido 1-14 kiekvieno 21 dienos ciklo dieną. Bortezomibas (1,3 mg/m²/dozė) buvo skiriamas abiejų tyrimo grupių pacientams 1, 4, 8 ir 11 kiekvieno 21 dienos ciklo dieną 1-8 ciklų metu bei 1 ir 8 kiekvieno 21 dienos ciklo dieną nuo 9 ciklo. Maža deksametazono dozė (20 mg per parą [$\leq$ 75 metų] arba 10 mg per parą [$>$ 75 metų]) buvo skiriama abiejų tyrimo grupių pacientams 21 dienos ciklo 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ir 12 dieną 1-8 ciklų metu ir kiekvieno 21 dienos ciklo 1, 2, 8 ir 9 dieną nuo 9 ciklo. Pasireiškus toksiniam poveikiui, jei reikėjo, dozės buvo mažinamos ir gydymas buvo laikinai nutraukiamas arba stabdomas (žr. 4.2 skyrių).

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) pagal Nepriklausomo vertinimo komiteto (angl. *Independent Review Adjudication Committee*, IRAC) įvertinimą remiantis IMWG kriterijais numatytoje gydyti (angl. *Intention to treat*, ITT) populiacijoje. Po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana 15,9 mėnesio, IBLP laiko mediana buvo 11,20 mėnesio (95 % PI: 9,66, 13,73) Pom + Btz + M deks D grupėje. Btz + D deks D grupėje IBLP laiko mediana buvo 7,1 mėnesio (95 % PI: 5,88; 8,48).

Bendrų veiksmingumo duomenų, surinktų iki 2017 m. spalio 26 d., santrauka pateikiama 8 lentelėje. ITT populiacijos IBLP Kaplano-Mejerio kreivė pateikta 1 pav.

8 lentelė. Bendrų veiksmingumo duomenų santrauka

	Pom +Btz + M deks D (N = 281)	Btz + M deks D (N = 278)
IBLP (mėnesiai)		
Laiko mediana ^a (95 % PI) ^b	11,20 (9,66, 13,73)	7,10 (5,88, 8,48)
RS ^c [95 % PI]; p vertė ^d	0,61 (0,49; 0,77), < 0,0001	
BAD, n (%)	82,2 %	50,0 %
gVA	9 (3,2)	2 (0,7)
VA	35 (12,5)	9 (3,2)
LGDA	104 (37,0)	40 (14,4)
DA	83 (29,5)	88 (31,7)
ŠS (95 % PI) ^e ; p vertė ^f	5,02 (3,35; 7,52), < 0,001	
AT (mėnesiai)		
Laiko mediana ^a (95 % PI) ^b	13,7 (10,94; 18,10)	10,94 (8,11; 14,78)
Rizikos santykis ^e (95 % PI)	0,76 (0,56; 1,02)	

Btz = bortezomibas; PI = pasikliautinis intervalas; VA = visiškas atsakas; AT = atsako trukmė; RS = rizikos santykis; M deks D = maža deksametazono dozė; ŠS = šansų santykis; BAD = bendras atsako dažnis; IBLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo; POM = pomalidomidas; DA = dalinis atsakas; gVA = griežtas visiškas atsakas; LGDA = labai geras dalinis atsakas.

^a Mediana paremta Kaplano-Mejerio įverčiu.

^b 95 % PI apie medianą.

^c Vertinta naudojant Kokso proporcingos rizikos modelį.

^d P vertė paremta nestratifikuotu *log rank* testu.

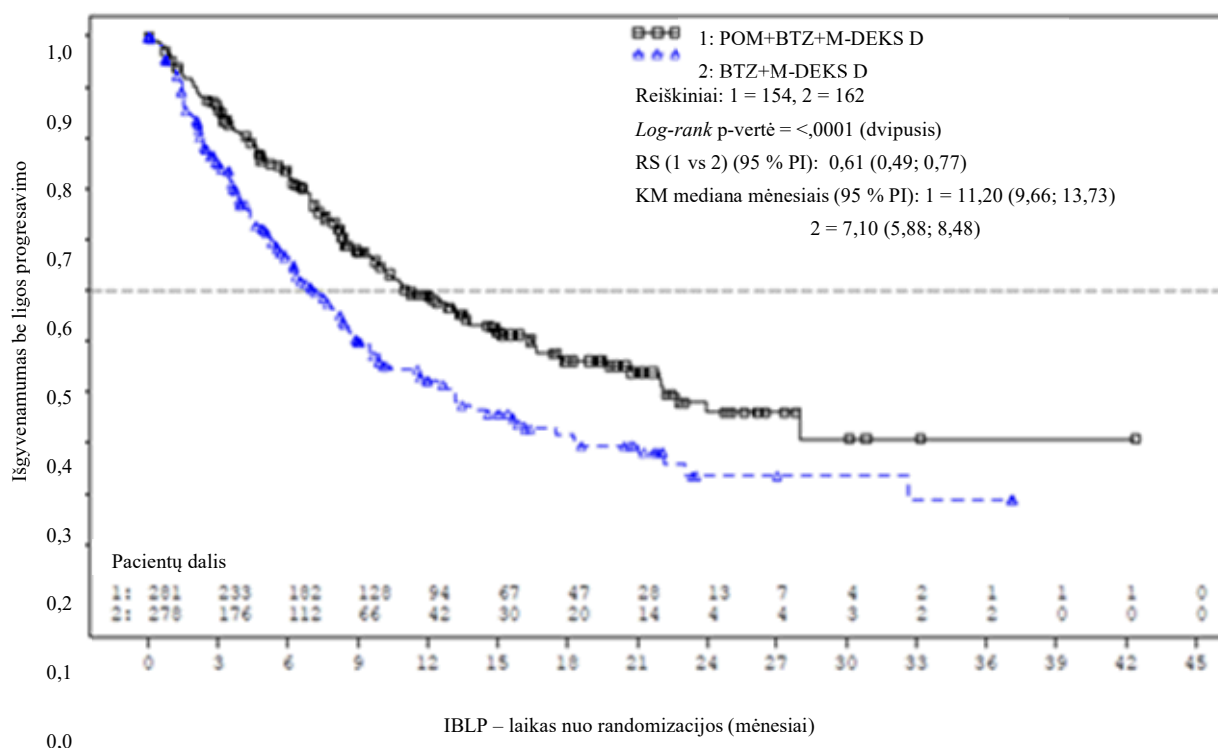
^e Pom + Btz + M deks D:Btz + M deks D šansų santykis.

^f P vertė paremta CMH tyrimu, stratifikuotu pagal amžių (≤ 75 ir > 75), ankstesnių mielomos gydymo kursų skaičius (1 ir > 1) ir beta-2 mikroglobulino kiekis atrankos metu ($< 3,5$ mg/l, palyginti su $\geq 3,5$ mg/l, $\leq 5,5$ mg/l, palyginti su $> 5,5$ mg/l).

Pom + Btz + M deks D tyrimo grupės gydymo trukmės mediana buvo 8,8 mėnesio (12 gydymo ciklų) ir 4,9 mėnesio (7 gydymo ciklai) Btz + M deks D tyrimo grupėje.

IBLP pranašumas buvo ryškesnis pacientams, kuriems buvo skirta tik viena ankstesnė gydymo eilė. Pacientams, kuriems buvo skirta 1 ankstesnė mielomos gydymo eilė, IBLP trukmės mediana buvo 20,73 mėnesio (95 % PI: 15,11, 27,99) Pom + Btz + M deks D grupėje ir 11,63 mėnesio (95 % PI: 7,52, 15,74) Btz + M deks D grupėje. 46 % rizikos sumažėjimas buvo pastebėtas skiriant Pom + Btz + M deks D gydymą (RS = 0,54, 95 % PI: 0,36; 0,82).

1 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal IRAC atsako vertinimą remiantis IMWG kriterijais (stratifikuotas *log rank* testas) (ITT populiacija)



Remiantis duomenimis surinktais iki 2017 m. spalio 26 d.

Remiantis bendro išgyvenamumo (BI) galutine analize ir duomenimis, surinktais iki 2022 m. gegužės 13 d. (stebėjimo laikotarpio mediana 64,5 mėnesio), BI mediana pagal Kaplano-Meierio įverčius buvo 35,6 mėnesio Pom + Btz + M deks D grupėje ir 31,6 mėnesio Btz + M deks D grupėje; RS = 0,94; 95 % PI: -0,77; 1,15 ir bendras reiškinų dažnis 70,0 %. BI analizė nebuvo koreguota atsižvelgiant į tolesniam gydymui vartojamus vaistinius preparatus.

Pomalidomidas kartu su deksametazonu

Pomalidomido, vartojamo kartu su deksametazonu, veiksmingumas ir saugumas buvo vertinti III fazės daugiacentriame, atsitiktinių imčių, atviraime tyrime (CC-404-MM-003), kuriame gydymas pomalidomidu ir maža deksametazono doze (Pom+M deks D) buvo lyginamas su tik didele deksametazono doze (D deks D) anksčiau gydytiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia ir

refrakterine daugine mieloma, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai du gydymo kursus (įskaitant gydymą lenalidomidu ir bortezomibu) ir kuriems po paskutinio gydymo nustatytas ligos progresavimas. Iš viso tyrime dalyvavo 455 pacientai: 302 Pom+M deks D grupėje ir 153 D deks D grupėje. Dauguma pacientų buvo vyrai (59 %) ir baltaodžiai (79 %); visos populiacijos amžiaus mediana buvo 64 metai (min., maks.: 35, 87 metai).

Pom+M deks D grupės pacientams buvo skiriama vartoti 4 mg geriamojo pomalidomido 1-21 kiekvieno 28 dienų ciklo dieną. M deks D (40 mg) buvo skiriama vartoti vieną kartą per parą 28 dienų ciklo 1, 8, 15 ir 22 dienomis. D deks D grupėje deksametazono (40 mg) buvo skiriama vartoti vieną kartą per parą 28 dienų ciklo 1-4, 9-12 ir 17-20 dienomis. > 75 metų pacientams gydymas buvo pradėdamas nuo 20 mg deksametazono dozės. Gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo pradžios.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal Tarptautinės mielomos darbo grupės (angl. *International Myeloma Working Group*, IMWG) kriterijus. Numatytoje gydyti (angl. *Intention to treat*, ITT) populiacijoje IBLP laiko mediana pagal Nepriklausomo vertinimo komiteto (angl. *Independent Review Adjudication Committee*, IRAC) įvertinimą remiantis IMWG kriterijais buvo 15,7 savaitės (95 % PI: 13,0; 20,1) Pom + M deks D grupėje; nustatytas išgyvenamumo be nepageidaujamų reiškinių dažnis po 26 savaičių buvo 35,99 % ($\pm$ 3,46 %). D deks D grupėje IBLP laiko mediana buvo 8,0 savaitės (95 % 7,0; 9,0); nustatytas išgyvenamumo be nepageidaujamų reiškinių dažnis po 26 savaičių buvo 12,15 % ($\pm$ 3,63 %).

IBLP buvo vertinamas keliuose atitinkamuose pogrupiuose: lytis, rasė, ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) bendra būseną, stratifikacijos faktoriai (amžius, ligos populiacija, ankstesnių mielomos gydymo kursų skaičius [2, > 2]), pasirinkti prognozinės reikšmės parametrai (pradinis beta-2 mikroglobulino lygis, pradinis albumino lygis, pradinis inkstų sutrikimas ir citogenetinė rizika), bei ekspozicija ir refrakteriškumas ankstesnių mielomos gydymo kursų metu. Nepriklausomai nuo vertinto pogrupio, IBLP paprastai atitiko IBLP ITT populiacijoje abiejose gydytose grupėse.

ITT populiacijos IBLP apibendrintas 9 lentelėje. ITT populiacijos IBLP Kaplano-Mejerio kreivė pateikta 2 pav.

9 lentelė. Išgyvenamumo be ligos progresavimo laikas pagal IRAC vertinimą remiantis IMWG

kriterijais (stratifikuotas „log rank“ testas) (ITT populiacija)

	POM + M deks D (N = 302)	D deks D (N = 153)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzūruota, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Liga progresavo / mirė, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Išgyvenamumo be ligos progresavimo laikas (savaitės)		
Mediana ^a	15,7	8,0
Dvipusis 95 % PI ^b	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Rizikos santykis (Pom + M deks D : D deks D) dvipusis 95 % PI ^c	0,45 [0,35; 0,59]	
Dvipusis „log rank“ testas, p vertė ^d	< 0,001	

Pastaba: PI = pasikliautinis intervalas; IRAC = Nepriklausomas vertinimo komitetas; NĮ = negalima įvertinti.

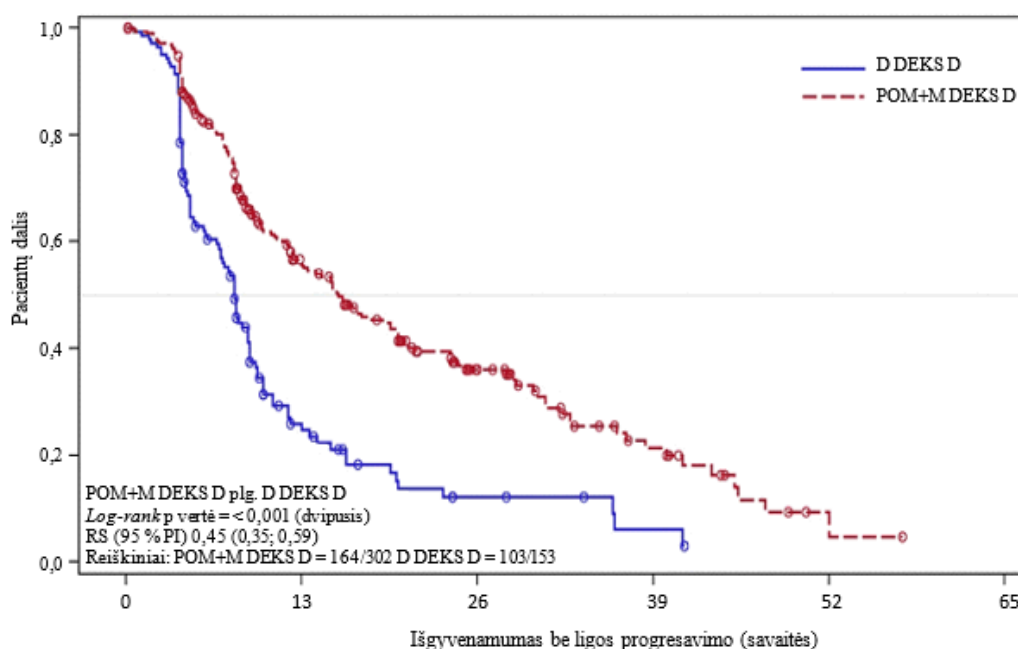
^a Mediana paremta Kaplano-Mejerio įverčiu.

^b Išgyvenamumo be ligos progresavimo laiko medianos 95 % pasikliautinis intervalas.

^c Remiantis Kokso proporcingos rizikos modeliu, lyginančiu rizikos funkcijas, susijusias su pacientų grupėmis, stratifikuotas pagal amžių (≤ 75 plg. > 75), ligų populiacija (sunkiai pasiduodanti gydymui lenalidomidu ir bortezomibu, palyginti su nesunkiai pasiduodančia gydymui abiem veikliosiomis medžiagomis) ir ankstesnis mielomos gydymo kursų skaičius ($= 2$ plg. > 2).

^d P vertė paremta stratifikuotu *log-rank* testu su tais pačiais stratifikavimo faktoriais kaip pirmiau minėtas Kokso modelis. Remiantis duomenimis surinktais iki 2012 m. rugsėjo 7 d.

2 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal IRAC atsako vertinimą remiantis IMWG kriterijais (stratifikuotas *log-rank* testas) (ITT populiacija)



Remiantis duomenimis surinktais iki 2012 m. rugsėjo 7 d.

Esminė tyrimo antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas. Duomenų atnaujinimo datą (2012 m. rugsėjo 7 d.) gyvi buvo iš viso 226 (74,8 %) Pom + M deks D pacientai ir 95 (62,1 %) D deks D pacientai. Bendro išgyvenamumo (BI) laiko mediana pagal Kaplano-Mejerio įverčius Pom + M deks D grupėje nebuvo pasiekta, tačiau tikėtina, kad ji būtų mažiausiai 48 savaitės,

tai yra apatinė 95 % PI riba. D deks D grupėje BI laiko mediana buvo 34 savaitės (95 % PI: 23,4; 39,9). 1 metų išgyvenamumo be nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo 52,6% ($\pm$ 5,72%) Pom + M deks D grupėje ir 28,4 % ($\pm$ 7,51 %) D deks D grupėje. BI skirtumas tarp dviejų pacientų grupių buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$).

Bendras ITT populiacijos išgyvenamumas apibendrintas 10 lentelėje. ITT populiacijos BI Kaplano-Mejerio kreivė pateikta 3 pav.

Remiantis IBLP ir BI veiksmingumo įvertinimais, šiam tyrimui sukurtas Duomenų stebėjimo komitetas rekomendavo užbaigti tyrimą ir D deks D grupės pacientus perkelti į Pom + M deks D grupę.

10 lentelė. Bendras išgyvenamumas: ITT populiacija

	Statistika	Pom + M deks D (N = 302)	D deks D (N = 153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzūruota	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Mirė	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Išgyvenamumo laikas (savaitės)	Mediana ^a	NĮ	34,0
	Dvipusis 95 % PI ^b	[48,1, NĮ]	[23,4; 39,9]
Rizikos santykis (Pom + M deks D : D deks D) [dvipusis 95 % PI ^c]		0,53 [0,37; 0,74]	
Dvipusis „log rank“ testas, p vertė ^d		< 0,001	

staba: PI = pasikliautinis intervalas. NĮ = negalima įvertinti.

ediana paremta Kaplano-Mejerio įvertinimu.

endro išgyvenamumo laiko medianos 95 % pasikliautinis intervalas.

emiantis Kokso proporcingos rizikos modeliu, lyginančiu rizikos funkcijas, susijusias su pacientų grupėmis.

vertė paremta nestratifikuotu *log-rank* testu.

niantis duomenimis surinktais iki 2012 m. rugsėjo 7 d.

iv. Bendro išgyvenamumo Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija)

iantis duomenimis surinktais iki 2012 m. rugsėjo 7 d.

Vaikų populiacija

Vykdam 1 fazės, vienos grupės, atvirą dozės didinimo tyrimą, didžiausia toleruojama dozė (MTD) ir (arba) rekomenduojama 2 fazės pomalidomido dozė (RP2D) vaikams buvo 2,6 mg/m² dozė per parą (vartojant per burną) nuo 1-os iki 21-os besikartojančio 28 dienų ciklo dienos.

Nebuvo nustatytas vaistinio preparato veiksmingumas vykdant 2 fazės, daugiacentrį, atvirą, paralelinių grupių tyrimą. Tyrimas buvo atliktas 52 pomalidomidu gydytiems vaikams, kurių amžius buvo nuo 4-erių iki 18-os metų. Minėti pacientai sirgo besikartojančia arba progresuojančia aukšto laipsnio glioma, meduloblastoma, ependimoma arba difuzine smegenų tilto glioma (angl. *diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG), kurios pirminis židiny buvo centrinėje nervų sistemoje (CNS).

Vykdam 2 fazės tyrimą du pacientai iš aukšto laipsnio gliomos grupės (N = 19) pasiekė pagal protokolą nurodytą atsaką; vienas iš šių pacientų pasiekė dalinį atsaką į gydymą (angl. *partial response*, PR), o kitam pacientui stebėtas ilgalaikis ligos stabilizavimasis (angl. *stable disease*, SD), dėl kurio objektyvaus atsako (angl. *objective response*, OR) ir ilgalaikio ligos stabilizavimo (SD) rodiklis siekė 10,5 % (95 % CI: 1,3, 33,1). Vienam pacientui iš ependimomos grupės (N= 9) stebėtas ilgalaikis ligos stabilizavimasis (SD), dėl kurio OR ir ilgalaikio ligos stabilizavimosi (SD) rodiklis siekė 11,1 % (95 % PI: 0,3, 48,2). Objektyvus atsakas į gydymą (OR) ar ilgalaikis ligos

stabilizavimasis (SD) nebuvo patvirtintas nė vienam vertinamam pacientui iš difuzinės smegenų tilto gliomos (DIPG) grupės (N=9) ar meduloblastomos (N=9) grupės pacientui. Nė viena iš 4-ų 2 fazės tyrime vertinamų paralelinių grupių neatitiko pagrindinio objektyvaus atsako arba ilgalaikio ligos stabilizavimosi baigties vertinimo kriterijaus.

Bendra pomalidomido saugumo santrauka vaikams atitinka žinomą saugumo santrauką suaugusiems. Farmakokinetikos (angl. *pharmacokinetic*, PK) rodmenys buvo įvertinti atlikus 1 ir 2 fazių tyrimų integruotą PK analizę. Buvo nustatyta, kad jie iš esmės nesiskyrė nuo tų, kurie buvo stebimi tiriant suaugusius pacientus (žr. 5.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Absorbuojant pomalidomidą, maksimali koncentracija plazmoje ($C_{\max}$) pasiekama praėjus 2-3 valandoms, išgėrus vienkartinę dozę, absorbuojama mažiausiai 73 %. Pomalidomido sisteminė ekspozicija (AUC) didėja maždaug tiesiškai ir proporcingai dozei. Po kelių dozių vartojimo pomalidomido akumuliacija sudarė 27-31 % AUC.

Vartojant vaistinį preparatą kartu su riebiu ir kaloringu maistu, sulėtėjo absorbcija, todėl maždaug 27 % sumažėjo vidutinė $C_{\max}$ plazmoje, tačiau bendrą absorbciją veikė mažai, vidutinė AUC sumažėjo 8 %. Todėl pomalidomidą galima skirti neatsižvelgiant į maisto vartojimą.

Pasiskirstymas

Pomalidomido vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris (V_d/F) yra 62-138 l, susidarus pusiausvyrinei koncentracijai. Praėjus 4 dienoms po 2 mg dozės vartojimo vieną kartą per parą, pomalidomidas pasiskirsto sveikų tiriamųjų sėkloje koncentracija, maždaug atitinkančia 67 % kiekio plazmoje praėjus 4 valandoms po dozės vartojimo (maždaug $T_{\max}$). *In vitro* pomalidomido enantiomerų jungimasis su žmogaus plazmos baltymais sudarė 12-44 % ir nepriklausė nuo koncentracijos.

Biotransformacija

Sveikiems tiriamiesiems, kurie vartojo vienkartinę geriamąją [^{14}C]-pomalidomido (2 mg) dozę, *in vivo* pomalidomidas buvo pagrindinis cirkuliuojantis komponentas (maždaug 70 % radioaktyvumo plazmoje). Metabolitų, kurie sudarytų > 10 % pirminio junginio arba bendro radioaktyvumo plazmoje, nebuvo.

Pašalinama radioaktyvi dozė daugiausiai metabolizuojama vykstant hidroksilinimui ir tolesniam gliukuronidinimui arba hidrolizei. *In vitro* nustatyta, kad pagrindiniai fermentai, dalyvaujantys CYP sąlygojamame pomalidomido hidroksilinime, yra CYP1A2 ir CYP3A4, šiek tiek prisidedant CYP2C19 ir CYP2D6. Pomalidomidas taip pat yra P-glikoproteino substratas *in vitro*. Vartojant pomalidomidą kartu su stipriu CYP3A4/5 ir P-gp inhibitoriumi ketokonazolu arba stipriu CYP3A4/5 induktoriumi karbamazepinu, kliniškai reikšmingo poveikio pomalidomido ekspozicijai nenustatyta. Kartu vartojant stiprų CYP1A2 inhibitorių fluvoksaminą su pomalidomidu ir ketokonazolu, vidutinė pomalidomido ekspozicija padidėjo 107 % su 90 % pasikliautiniu intervalu [nuo 91 % iki 124 %], palyginti su pomalidomido vartojimu kartu su ketokonazolu. Atliekant antrąjį tyrimą, skirtą įvertinti CYP1A2 inhibitoriaus įtaką metabolizmo pokyčiams, nustatyta, kad vartojant fluvoksaminą ir pomalidomido derinį, vidutinė pomalidomido ekspozicija padidėjo 125 % su 90 % pasikliautiniu intervalu [nuo 98 % iki 157 %], palyginti su vien pomalidomido vartojimu. Jei stiprūs CYP1A2 inhibitoriai (pvz., ciprofloksacinas, enoksacinas ir fluvoksaminas) vartojami kartu su pomalidomidu, pomalidomido dozę reikia sumažinti 50 %. Vartojant pomalidomidą rūkantiems žmonėms, rūkant tabaką, kuris yra CYP1A2 izoformos induktorius, kliniškai reikšmingo poveikio pomalidomido ekspozicijai nenustatyta, lyginant su pomalidomido ekspozicija nerūkantiems žmonėms.

Remiantis *in vitro* duomenimis, pomalidomidas nėra P-450 izofermentų inhibitorius arba induktorius ir tirtų vaistinių preparatų nešiklių neslopina. Vartojant pomalidomidą kartu su taip metabolizuojamais substratais, kliniškai reikšminga sąveika nėra tikėtina.

Eliminacija

Pomalidomidas pašalinamas, pusinės eliminacijos laikui plazmoje esant maždaug 9,5 valandos sveikiems tiriamiesiems ir maždaug 7,5 valandos pacientams, sergantiems daugine mieloma. Pomalidomido vidutinis bendras klirensas organizme (CL/F) yra maždaug 7-10 l/h.

Sveikiems tiriamiesiems išgėrus vienkartinę geriamąją [¹⁴C]-pomalidomido (2 mg) dozę, atitinkamai maždaug 73 % ir 15 % radioaktyvios dozės buvo pašalinta su šlapimu ir išmatomis, maždaug 2 % ir 8 % radioaktyviuoju anglies izotopu žymėtos dozės buvo pašalinta su šlapimu ir išmatomis.

Pomalidomidas prieš pašalinant yra plačiai metabolizuojamas, didžioji dalis jo metabolitų pašalinama su šlapimu. 3 pagrindiniai metabolitai šlapime (susidarantys vykstant hidrolizei arba hidrokslinimui ir tolesniam gliukuronidinimui) sudaro atitinkamai maždaug 23 %, 17 % ir 12 % dozės šlapime.

Nuo CYP priklausantys metabolitai sudaro maždaug 43 % visos pašalinamos radioaktyvios dozės, o nuo CYP nepriklausantys hidroliziniai metabolitai sudaro 25 %, nepakitusio pomalidomido buvo pašalinta 10 % (2 % su šlapimu ir 8 % su išmatomis).

Populiacijos farmakokinetika (FK)

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize naudojant dviejų sekcijų modelį, sveikų tiriamųjų ir daugine mieloma sergančių pacientų tariamasis klirensas (CL/F) ir centrinis tariamasis pasiskirstymo tūris (V₂/F) buvo panašus. Periferiniuose audiniuose pomalidomidas buvo daugiausiai įsisavinamas navikų, kurių periferinis tariamasis pasiskirstymo klirensas (Q/F) ir periferinis tariamasis pasiskirstymo tūris (V₃/F) buvo atitinkamai 3,7 karto ir 8 kartus didesni nei sveikų tiriamųjų.

Vaikų populiacija

Besikartojančiu ar progresuojančiu pirminiu smegenų naviku sergantiems vaikams ir paaugliams išgėrus vieną polimalidomido dozę, mediana T_{max} buvo stebima po 2–4 valandų po dozės išgėrimo ir atitiko C_{max} (CV %) 74,8 (59,4 %), 79,2 (51,7 %), 104 (18,3 %) ng/ml verčių geometrinį vidurkį atitinkamai išgėrus 1,9, 2,6, 3,4 mg/m² dydžio dozes. Įvertinus AUC₀₋₂₄ ir AUC_{0-inf} rodiklius, stebimos panašios tendencijos: bendroji ekspozicija diapozone buvo maždaug nuo 700 iki 800 h ng/ml išgėrus mažiausias 2 dozes ir maždaug 1200 h ng/ml išgėrus didžiausią dozę. Apskaičiuotas pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug nuo 5 iki 7 valandų. Nebuvo jokių aiškių tendencijų, priskirtinų strafikacijai pagal amžių ir steroidų vartojimui didžiausioje toleruojamoje dozėje (MTD). Apskritai duomenys leidžia manyti, kad padidinus polimalidomido dozę AUC padidėjo beveik proporcingai, o C_{max} vertės padidėjimas įprastai buvo ne visai proporcingas.

Pomalidomido farmakokinetika išgėrus nuo 1,9 mg/m²/ per parą iki 3,4 mg/m²/per parą siekiančią dozę buvo nustatyta 70 pacientų. Jie buvo nuo 4-erių iki 20-ies metų ir buvo įtraukti į integruotą 1 ir 2 fazių pasikartojančių ar progresuojančių vaikų smegenų navikų tyrimų analizę. Pomalidomido koncentracijos per tam tikrą laiką santraukos buvo tinkamai aprašyti vieno skyriaus farmakokinetikos (PK) modelyje su pirmojo laipsnio absorbcija ir eliminacija. Pomalidomidas atskleidė linijinę ir laikui bėgant nekintančią PK, kuri turi vidutinį variantiškumą. CL/F, Vc/F, Ka vertės buvo tipinės, pomalidomido vėlavimo trukmė buvo atitinkamai 3,94 l/h, 43,0 l, 1,45 h⁻¹ ir 0,454 h. Pomalidomido galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 7,33 val. Išskyrus kūno paviršiaus plotą (angl. *body surface area*, BSA), nė vienas iš tiriamų kintamųjų, įskaitant amžių ir lytį, neturėjo įtakos pomalidomido farmakokinetikai. Nors kūno paviršiaus plotas (BSA) buvo įvertintas kaip statistiškai svarbus pomalidomido CL/F ir Vc/F kintamasis, BSA poveikis ekspozicijos rodikliams laikomas klinikiškai nereikšmingas.

Apskritai nebuvo aptikta didelių skirtumų tarp pomalidomido farmakokinetikos (PK) vaikams ir suaugusiems pacientams.

Senyvi žmonės

Remiantis sveikų tiriamųjų ir daugine mieloma sergančių pacientų populiacijos farmakokinetikos analizėmis, reikšmingos amžiaus (19-83 m.) įtakos išgerto pomalidomido klirensui nenustatyta. Klinikinių tyrimų metu pomalidomidą vartojusiems senyviems (> 65 metų) pacientams dozės koreguoti nereikėjo (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Populiacijos farmakokinetikos analizės parodė, kad pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (apibrėžiamas pagal kreatinino klirensą arba apskaičiuotą glomerulų filtracijos greitį [aGFG]), pomalidomido farmakokinetikos rodikliai reikšmingai nepakito, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali (KrKl ≥ 60 ml/min.). Vidutinė normalizuota pomalidomido AUC ekspozicija buvo 98,2 % su 90 % pasikliautiniu intervalu [nuo 77,4 % iki 120,6 %] pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG nuo ≥ 30 iki ≤ 45 ml/min./1,73 m²), palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali. Vidutinė normalizuota pomalidomido AUC ekspozicija buvo 100,2 % su 90 % pasikliautiniu intervalu [nuo 79,7 % iki 127,0 %] pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir dar nereikia dializės (KrKl < 30 ml/min. arba aGFG < 30 ml/min./1,73 m²), palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali. Vidutinė normalizuota pomalidomido AUC ekspozicija padidėjo 35,8 % su 90 % PI [nuo 7,5 % iki 70,0 %] pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir reikia dializės (KrKl < 30 ml/min. ir reikia dializės), palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali. Vidutiniai pomalidomido ekspozicijos pokyčiai kiekvienoje iš šių pacientų su inkstų funkcijos sutrikimu grupių nėra tokie dideli, kad reiktų koreguoti dozę.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi (vertinant pagal *Child-Pugh* kriterijus), farmakokinetikos duomenys pakito nedaug, palyginti su sveikais tiriamaisiais. Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų sutrikimas, vidutinė pomalidomido ekspozicija padidėjo 51 % su 90 % pasikliautiniu intervalu [nuo 9 % iki 110 %], palyginti su sveikais tiriamaisiais. Pacientams, kuriems yra vidutinis kepenų sutrikimas, vidutinė pomalidomido ekspozicija padidėjo 58 % su 90 % pasikliautiniu intervalu [nuo 13 % iki 119 %], palyginti su sveikais tiriamaisiais. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas, vidutinė pomalidomido ekspozicija padidėjo 72 % su 90 % pasikliautiniu intervalu [nuo 24 % iki 138 %], palyginti su sveikais tiriamaisiais. Vidutinis ekspozicijos padidėjimas kiekvienoje iš šių kepenų sutrikimo grupių nėra toks didelis, kad reiktų koreguoti gydymo schemą arba dozę (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai

Žiurkės nuolat 6 mėnesius 50, 250 ir 1 000 mg/kg per parą dozėmis duodamą pomalidomidą toleravo gerai. Duodant iki 1 000 mg/kg per parą dozes (175 kartus didesnis ekspozicijos santykis nei skiriant 4 mg klinikinę dozę), nepageidaujamų reiškinių nenustatyta.

Beždžionėms pomalidomidas buvo vertinamas atliekant iki 9 mėnesių trukmės kartotinių dozių tyrimus. Šie tyrimai parodė didesnę beždžionių jautrumą pomalidomido poveikiui nei žiurkių. Beždžionėms nustatytas pirminis toksinis poveikis buvo susijęs su hemopoetinėmis / limforetikulinėmis sistemomis. 9 mėnesių trukmės tyrimo metu beždžionėms duodant 0,05, 0,1 ir 1 mg/kg paros dozes, 6 gyvūnams nustatytas sergamumas ir ankstyva eutanazija duodant 1 mg/kg paros dozę; tai buvo susiję su imunosupresiniu poveikiu (stafilokokinė infekcija, sumažėjęs limfocitų

skaičius periferiniame kraujyje, lėtinis storosios žarnos uždegimas, histologiškai nustatytas limfoidinio audinio nykimas ir nepakankamas ląstelių kiekis kaulų čiulpuose) esant didelei pomalidomido ekspozicijai (15 kartų didesnis ekspozicijos santykis nei skiriant 4 mg klinikinę dozę). Šis imunosupresinis poveikis sąlygojo ankstyvą 4 beždžionių eutanaziją dėl prastos sveikatos būklės (vandeningos išmatos, apetito nebuvimas, sumažėjęs maisto suvartojimas ir svorio kritimas), histopatologinis šių gyvūnų įvertinimas parodė lėtinį storosios žarnos uždegimą ir plonosios žarnos gaurelių atrofiją. 4 beždžionėms nustatyta stafilokokinė infekcija, 3 iš šių gyvūnų reagavo į gydymą antibiotikais, 1 mirė negydant. Taip pat dėl nustatytų reiškinų, rodančių ūminę mielogeninę leukemiją, 1 beždžionei buvo atlikta eutanazija; šio gyvūno klinikiniai stebėjimai bei klinikinė patologija ir (arba) kaulų čiulpų pakitimai rodė imunosupresiją. Duodant 1 mg/kg per parą, nustatyta minimali ar lengva tulžies lataų proliferacija su susijusiu šarminės fosfatazės ir gama-glutamilttransferazės (GGT) aktyvumo padidėjimu. Sveikstančių gyvūnų įvertinimas parodė, kad praėjus 8 savaitėms po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo išnyko visi su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai, išskyrus intrahepatinių tulžies lataų proliferaciją, nustatytą 1 gyvūnui grupėje, kuriai buvo duodama 1 mg/kg per parą. Maksimali nestebėto pašalinio poveikio dozė (MNPPD, *angl. NOAEL*) buvo 0,1 mg/kg per parą (0,5 karto didesnis ekspozicijos santykis nei skiriant 4 mg klinikinę dozę).

Genotoksiškumas / kancerogeniškumas

Pomalidomido mutageninio poveikio bakterijų ir žinduolių mutacijų tyrimais nenustatyta, vaistinis preparatas taip pat nesukėlė chromosomų nukrypimo nuo normos žmogaus periferinio kraujo limfocituose arba mikrobranduolių susidarymo kaulų čiulpų polichrominiuose eritrocituose, žiurkėms duodant 2 000 mg/kg paros dozes. Kancerogeniškumo tyrimai atlikti nebuvo.

Vaisingumas ir ankstyvasis embriono vystymasis

Atliekant žiurkių vaisingumo ir ankstyvojo embriono vystymosi tyrimą, pomalidomidas buvo duodamas patinams ir patelėms 25, 250 ir 1 000 mg/kg paros dozėmis. 13 gestacijos dieną atliktas gimdos tyrimas parodė sumažėjusį vidutinį gyvybingų embrionų skaičių ir padažnėjusį poimplantacinį persileidimą duodant visų stiprumų dozes. Todėl MNPPD buvo < 25 mg/kg per parą (AUC_{24h} buvo 39 960 ng•h/ml (nanogramų•val./mililitre) skiriant šią mažiausią tirtą dozę, o ekspozicijos santykis buvo 99 kartus didesnis nei skiriant 4 mg klinikinę dozę). Šiame tyrime suporavus gydytus patinus su negydytomis patelėmis, visi gimdos parametrai buvo panašūs į kontrolinius. Remiantis šiais rezultatais, nustatytas poveikis priskiriamas patelių gydymui.

Embriono ir vaisiaus vystymasis

Žiurkėms ir triušiams duodant pomalidomido pagrindinių organų formavimosi laikotarpiu, nustatytas teratogeninis pomalidomido poveikis. Atliekant toksinio poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimą, duodant įvairaus stiprumo dozes (25, 250 ir 1 000 mg/kg per parą), nustatytos tokios formavimosi ydos kaip šlapimo pūslės nebuvimas, skydliaukės nebuvimas ir juosmeninės bei krūtininės dalies stuburo slankstelių elementų (centrinių ir (arba) nervinių lankų) susijungimas ir nelygiavimas.

Šio tyrimo metu toksinio poveikio patelei nenustatyta. Todėl patelei MNPPD buvo 1 000 mg/kg per parą, toksinio poveikio vystymosi požūriu MNPPD buvo < 25 mg/kg per parą (skiriant šią mažiausią tirtą dozę, AUC_{24h} 17 gestacijos dieną buvo 34 340 ng•h/ml, ekspozicijos santykis buvo 85 kartus didesnis nei skiriant 4 mg klinikinę dozę). Triušiams 10-250 mg/kg dozėmis duodamas pomalidomidas sukėlė embriono ir vaisiaus vystymosi apsigimimų. Širdies anomalijos nustatytos duodant visų stiprumų dozes, jų skaičius reikšmingai padidėjo duodant 250 mg/kg per parą dozę. Duodant 100 ir 250 mg/kg per parą, šiek tiek padažnėjo poimplantacinis persileidimas ir šiek tiek sumažėjo vaisiaus kūno svoris. Duodant 250 mg/kg per parą, nustatytos tokios vaisiaus formavimosi ydos kaip galūnių anomalijos (sulenktos ir (arba) susuktos priekinės ir (arba) užpakalinės galūnės, neprisitvirtinęs pirštas arba jo nebuvimas) bei susijusios skeleto formavimosi ydos (nesukaulėjęs delnas, nelygiuojantis pirštakaulis ir delnas, piršto nebuvimas, nesukaulėjęs pirštakaulis ir trumpas,

nesukaulėjęs arba sulenktas blauzdikaulis); vidutinis lateralinio skilvelio smegenyse išsiplėtimas; nenormali dešinės poraktikaulinės arterijos padėtis; vidurinės plaučių skilties nebuvimas; žemai esantys inkstai; pakitusi kepenų morfologija, nevysiškai sukaulėjęs ar nesukaulėjęs dubuo; padidėjęs *papildomo krūtininės dalies šonkaulio vidurkis ir sumažėjęs sukaulėjusių čiurnikaulių vidurkis*. Duodant 100 ir 250 mg/kg per parą, nustatytas šiek tiek sumažėjęs patelės kūno svorio prieaugis, reikšmingas trigliceridų kiekio sumažėjimas ir reikšmingas absoliutaus ir santykinio blužnies svorio sumažėjimas. Patele MNPPD buvo 10 mg/kg per parą, toksinio poveikio vystymosi požiūriu MNPPD buvo < 10 mg/kg per parą (skiriant šią mažiausią tirtą dozę, AUC_{24h} 19 gestacijos dieną buvo 418 ng•h/ml, ši vertė buvo panaši kaip skiriant 4 mg klinikinę dozę).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Izomaltas
Krospovidonas (A tipo)
Hidroksipropilceliuliozė (mažai pakeista)
Natrio stearilfumaratas

Kapsulės apvalkalas

Pomalidomide Krka 1 mg kietosios kapsulės

Želatina
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Indigokarminas (E132)
Užrašo rašalas:
Šelakas
Juodasis geležies oksidas (E172)
Kalio hidroksidas

Pomalidomide Krka 2 mg kietosios kapsulės

Želatina
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Indigokarminas (E132)
Užrašo rašalas:
Šelakas
Titano dioksidas (E171)
Kalio hidroksidas

Pomalidomide Krka 3 mg kietosios kapsulės

Želatina
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Indigokarminas (E132)
Užrašo rašalas:
Šelakas
Titano dioksidas (E171)
Kalio hidroksidas

Pomalidomide Krka 4 mg kietosios kapsulės

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Indigokarminas (E132)

Užrašo rašalas:

Šelakas

Titano dioksidas (E171)

Kalio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Nulupamos, vaikų sunkiai atidaromos, perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės (OPA/Al/PVC//PET/Al), kalendorinė pakuotė: 14 x 1 arba 21 x 1 kietoji kapsulė, dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Kapsulių negalima atidaryti arba traiškyti. Jei pomalidomido miltelių pateko ant odos, reikia nedelsiant gerai nuplauti odą vandeniu su muilu. Jei pomalidomido miltelių pateko ant gleivinių, juos reikia gerai nuplauti vandeniu.

Ruošdami lizdinę plokštelę arba kapsulę, sveikatos priežiūros specialistai ir globėjai turi mūvėti vienkartinės pirštines. Po to pirštines reikia nusiimti atsargiai, kad vaistinio preparato nepatektų ant odos, įdėti į hermetiškai uždaromą plastikinį polietileninį maišelį ir pašalinti laikantis vietinių reikalavimų. Tada reikia gerai nusiplauti rankas vandeniu su muilu. Moterims, kurios yra nėščios arba įtaria, kad galbūt yra nėščios, lizdinės plokštelės arba kapsulės ruošti negalima (žr. 4.4 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Nesuvartotas vaistinis preparatas pasibaigus gydymui turi būti grąžintas vaistininkui.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (IAI)

Pomalidomide Krka 1 mg kietosios kapsulės

14 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/24/1832/001

21 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/24/1832/002

Pomalidomide Krka 2 mg kietosios kapsulės

14 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/24/1832/003

21 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/24/1832/004

Pomalidomide Krka 3 mg kietosios kapsulės

14 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/24/1832/005

21 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/24/1832/006

Pomalidomide Krka 4 mg kietosios kapsulės

14 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/24/1832/007

21 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/24/1832/008

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2024 m. liepos 24 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

TAD Pharma GmbH,
Heinz-Lohmann-Straße 5,
27472 Cuxhaven,
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo (PASP) pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

1. Registruotojas turi suderinti kontroliuojamos prieigos programos elementus su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis ir nacionaliniu lygiu įgyvendinti tokią programą, kuri užtikrintų, kad:
 - prieš vaistinio preparato išrašymą (ir išdavimą, jei taikoma ir suderinus su nacionaline kompetentinga institucija) visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie galės išrašyti (ar išduoti) Pomalidomide Krka, gautų mokomosios informacijos sveikatos priežiūros specialistams rinkinį, kuriame yra:
 - mokojoji brošiūra sveikatos priežiūros specialistams;
 - mokomosios brošiūros pacientams;

- informuotumo apie riziką formos;
- informacija, kur rasti naujausią preparato charakteristikų santrauką (PCS).
- 2. Kiekvienoje valstybėje narėje registruotojas turi įgyvendinti nėštumo prevencijos programą (NPP). NPP elementai kiekvienoje valstybėje narėje turi būti suderinti su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis ir įgyvendinti, prieš vaistiniam preparatui patenkant į rinką.
- 3. Registruotojas turi suderinti galutinį tiesioginio kreipimosi į sveikatos priežiūros specialistus tekstą ir mokomosios informacijos sveikatos priežiūros specialistams rinkinio turinį su kiekvienos valstybės narės nacionaline kompetentinga institucija, prieš vaistiniam preparatui patenkant į rinką, ir užtikrinti, kad medžiagoje būtų pagrindiniai elementai, aprašyti toliau.
- 4. Registruotojas turi suderinti kontroliuojamos prieigos programos įgyvendinimą kiekvienoje valstybėje narėje.

Pagrindiniai elementai, kuriuos reikia įtraukti

Mokomosios informacijos sveikatos priežiūros specialistams rinkinys

Mokomosios informacijos sveikatos priežiūros specialistams rinkinyje bus toliau nurodyti elementai.

Mokomoji brošiūra sveikatos priežiūros specialistams

- Trumpas pomalidomido aprašymas
- Maksimali paskirto gydymo trukmė:
 - 4 savaitių gydymas vaisingoms moterims
 - 12 savaitių gydymas vyrams ir nevaisingoms moterims
- Poreikis vengti poveikio vaisiui dėl pomalidomido teratogeninio poveikio gyvūnams ir galimo teratogeninio pomalidomido poveikio žmonėms
- Rekomendacijos sveikatos priežiūros specialistams ir globėjams, kaip ruošti Pomalidomide Krka lizdinę plokštelę arba kapsulę
- Sveikatos priežiūros specialistų, kurie ketina išrašyti arba išduoti Pomalidomide Krka, įsipareigojimai
 - Išsamiai informuoti ir konsultuoti pacientus
 - Užtikrinti, kad pacientai gebėtų laikytis Pomalidomide Krka saugaus vartojimo reikalavimų
 - Pateikti pacientams atitinkamą mokomąją brošiūrą pacientams, paciento kortelę ir (arba) atitinkamą priemonę
- Saugumo patarimai, svarbūs visiems pacientams
 - Trombocitopenijos aprašymas ir gydymas, įskaitant ir nustatytą dažnį klinikinių tyrimų metu
 - Širdies nepakankamumo aprašymas ir gydymas
 - Vietiniai šalies specifiniai susitarimai dėl pomalidomido išrašymo ir išdavimo
 - Pasibaigus gydymui, visas nesuvartotas kapsules reikia grąžinti vaistininkui
 - Gydymo Pomalidomide Krka metu (įskaitant laikinus gydymo nutraukimus) ir bent 7 dienas po gydymo nutraukimo pacientas negali būti kraujo donoru
- NPP apibrėžimas ir pacientų suskirstymas pagal lytį ir vaisingumą
 - NPP įgyvendinimo algoritmas
 - Vaisingos moters apibrėžimas ir veiksmai, kurių vaistinį preparatą išrašantis gydytojas turi imtis, jei abejoja
- Saugumo patarimai vaisingoms moterims
 - Būtinybė vengti poveikio vaisiui
 - NPP aprašymas
 - Būtinybė naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (net jei moteriai yra amenorėja) ir veiksmingos kontracepcijos apibrėžimas
 - Jei yra būtinybė pakeisti kontracepcijos metodą arba kontracepcijos nebenaudoti, moteris turi pranešti:
 - Kontracepcijos metodą skiriančiam gydytojui, kad ji vartoja pomalidomidą

- Pomalidomidą skiriančiam gydytojui, kad nustojo naudoti kontracepciją arba pakeitė kontracepcijos metodą
 - Nėštumo nustatymo testų režimas
 - Patarimas dėl tinkamų testų
 - Prieš pradėdant gydymą
 - Gydymo metu, remiantis kontracepcijos metodu
 - Pasibaigus gydymui
 - Būtinybė nutraukti Pomalidomide Krka vartojimą tuoj pat, kai tik įtariamas nėštumas
 - Būtinybė pranešti gydančiam gydytojui tuoj pat, kai tik įtariamas nėštumas
- Saugumo patarimai vyrams
 - Būtinybė vengti poveikio vaisiui
 - Būtinybė naudoti prezervatyvą, jei lytinių santykių partnerė yra nėščia arba vaisinga moteris, nenaudojanti veiksmingo kontracepcijos metodo (net jei vyrui buvo atlikta vazektomija)
 - Gydymo Pomalidomide Krka metu
 - Bent 7 dienas po paskutinės dozės
 - Gydymo metu (įskaitant laikinus gydymo nutraukimus) ir bent 7 dienas po gydymo Pomalidomide Krka nutraukimo pacientas negali būti sėklos arba spermos donoru
 - Jeigu jo partnerė pastoja, kol jis vartoja Pomalidomide Krka arba praėjus nedaug laiko nuo Pomalidomide Krka vartojimo nutraukimo, jis turi nedelsiant informuoti gydantį gydytoją
- Reikalavimai nėštumo atveju
 - Nurodymas nutraukti Pomalidomide Krka vartojimą tuoj pat, kai tik įtariamas nėštumas, jei pacientė yra moteris
 - Būtinybė nusiųsti pacientę pas gydytoją, kuris specializuojasi arba dirba teratologijos ir diagnostikos srityje, įvertinimui ir konsultacijai
 - Vietiniai kontaktiniai duomenys nedelsiamam pranešimui apie įtariamą nėštumą
 - Pranešimo apie nėštumą forma
- Vietiniai kontaktiniai duomenys pranešimui apie nepageidaujamas reakcijas

Mokomosios brošiūros pacientams

Mokomosios brošiūros pacientams turi būti 3 tipų:

- Brošiūra vaisingoms moterims ir jų partneriams
- Brošiūra nevaisingoms pacientėms
- Brošiūra vyrams pacientams

Visose mokomosiose brošiūrose pacientams turi būti toliau išvardyti elementai.

- Pomalidomidas yra teratogeniškas gyvūnams ir galimai sukelia teratogeninį poveikį žmonėms
- Pomalidomidas gali sukelti trombocitopeniją ir reikia reguliariai atlikti kraujo tyrimus
- Paciento kortelės aprašymas ir jos svarba
- Pomalidomide Krka vartojimo rekomendacijos pacientams, globėjams ir šeimos nariams
- Nacionaliniai ar kiti taikomi specifiniai susitarimai dėl išduodamo Pomalidomide Krka išrašymo
- Pacientas negali duoti Pomalidomide Krka kitam asmeniui
- Pacientui negalima būti kraujo donoru gydymo metu (įskaitant laikinus gydymo nutraukimus) ir bent 7 dienas po gydymo Pomalidomide Krka nutraukimo
- Pacientas turi pranešti gydytojui apie bet kokius nepageidaujamus reiškinius
- Pasibaigus gydymui, visas nesuvartotas kapsules reikia grąžinti vaistininkui

Toliau nurodyta informacija taip pat turi būti pateikiama atitinkamoje brošiūroje.

Brošiūra vaisingoms moterims

- Būtinybė vengti poveikio vaisiui
- NPP apibrėžimas
- Veiksmingos kontracepcijos būtinybė ir veiksmingos kontracepcijos apibrėžimas

- Jei yra būtinybė pakeisti kontracepcijos metodą arba kontracepcijos nebenaudoti, moteris turi pranešti:
 - Kontracepcijos metodą skiriančiam gydytojui, kad ji vartoja pomalidomidą
 - Pomalidomidą skiriančiam gydytojui, kad nustojo naudoti kontracepciją arba pakeitė kontracepcijos metodą
- Nėštumo nustatymo tyrimų režimas
 - Prieš pradedant gydymą
 - Gydymo metu (įskaitant laikinus gydymo nutraukimus) mažiausiai kas 4 savaites, nebent jai yra patvirtinta kiaušintakių sterilizacija
 - Pasibaigus gydymui
- Būtinybė nutraukti Pomalidomide Krka vartojimą, jei įtariama, kad moteris pastojo
- Būtinybė nedelsiant kreiptis gydytoją, jei įtariama, kad moteris pastojo

Brošiūra vyrams pacientams

- Būtinybė vengti poveikio vaisiui
- Būtinybė naudoti prezervatyvą, jei lytinių santykių partnerė yra nėščia arba vaisinga moteris, nenaudojanti veiksmingo kontracepcijos metodo (net jei vyrui buvo atlikta vazektomija)
 - Gydymo Pomalidomide Krka metu (įskaitant laikinus gydymo nutraukimus)
 - Bent 7 dienas po paskutinės dozės
- Jeigu partnerė pastojo, jis turi nedelsdamas informuoti gydantį gydytoją
- Gydymo metu (įskaitant laikinus gydymo nutraukimus) ir bent 7 dienas po gydymo Pomalidomide Krka nutraukimo pacientui negalima būti sėklos arba spermos donoru

Paciento kortelė arba atitinkama priemonė

Paciento kortelėje turi būti šie elementai:

- patvirtinimas, pacientas buvo tinkamai pakonsultuotas
- vaisingumo būklės patvirtinimas
- žymimasis langelis (ar panašus žymėjimas), kuriame gydytojas pažymi patvirtinimą, jog pacientė naudoja veiksmingą kontracepciją (jei vaisinga moteris)
- nėštumo testų datos ir rezultatai

Informuotumo apie riziką formos

Informuotumo apie riziką formos turi būti 3 tipų:

- Vaisingoms moterims
- Nevaisingoms moterims
- Pacientams vyrams

Visose informuotumo apie riziką formose turi būti šie elementai:

- įspėjimas apie teratogeninį poveikį
- prieš pradedant gydymą pacientai yra atitinkamai pakonsultuojami
- paciento patvirtinimas, kad suprato informaciją apie pomalidomido riziką ir NPP priemones
- konsultavimo data
- paciento duomenys, parašas ir data
- išrašą gydytojo vardas ir pavardė, parašas ir data
- šio dokumento tikslas yra kaip nurodyta NPP: „Informuotumo apie riziką formos tikslas yra apsaugoti pacientus ir bet kokią galimą vaisių, užtikrinant, kad pacientai būtų visapusiškai informuoti ir suprastų teratogeninio poveikio ir kitų nepageidaujamų reakcijų riziką, susijusią su pomalidomido vartojimu. Tai nėra sutartis ir niekas neatleidžia nuo atsakomybės dėl saugaus vaistinio preparato vartojimo ir poveikio vaisiui prevencijos“

Informuotumo apie riziką formose vaisingoms moterims papildomai turi būti nurodyta:

- patvirtinimas, kad gydytojas informavo:
 - kad būtina vengti poveikio vaisiui;

- kad jei moteris nėščia ar planuoja pastoti, jai negalima vartoti pomalidomido;
- kad ji supranta, jog turi vengti vartoti pomalidomidą nėštumo metu ir turi nepertraukiamai naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus bent 4 savaites iki gydymo pradžios, visą gydymo laikotarpį ir bent 4 savaites po gydymo pabaigos;
- kad jeigu jai prireiks keisti arba nustoti naudoti kontracepcijos metodą, ji turi informuoti:
 - kontracepcijos metodą jai skiriantį gydytoją apie tai, kad ji vartoja Pomalidomide Krka;
 - Pomalidomide Krka jai skiriantį gydytoją apie tai, kad ji nustojo naudoti arba pakeitė kontracepcijos metodą;
- apie būtinybę atlikti nėštumo testus prieš gydymą, mažiausiai kas 4 savaites gydymo metu ir po gydymo;
- apie būtinybę nutraukti Pomalidomide Krka vartojimą iš karto tik atsiradus įtarimui dėl nėštumo;
- apie būtinybę pranešti gydančiam gydytojui iš karto tik atsiradus įtarimui dėl nėštumo;
- kad neduotų savo vaistinio preparato kitiems žmonėms;
- kad gydymo metu (įskaitant laikinus gydymo nutraukimus) ir bent 7 dienas po gydymo Pomalidomide Krka nutraukimo nebūtų kraujo donoru;
- kad pasibaigus gydymui, nesuvartotas kapsules grąžintų vaistininkui.

Informuotumo apie riziką formose nevaisingoms moterims papildomai turi būti nurodyta:

- patvirtinimas, kad gydytojas informavo:

- kad neduotų savo vaistinio preparato kitiems žmonėms;
- kad gydymo metu (įskaitant laikinus gydymo nutraukimus) ir bent 7 dienas po gydymo Pomalidomide Krka nutraukimo nebūtų kraujo donoru;
- kad pasibaigus gydymui, nesuvartotas kapsules grąžintų vaistininkui.

Informuotumo apie riziką formose pacientams vyrams papildomai turi būti nurodyta:

- patvirtinimas, kad gydytojas informavo:

- kad būtina vengti poveikio vaisiui;
- kad pomalidomido patenka į vyrų spermą ir reikia naudoti prezervatyvus, jei partnerė yra nėščia arba vaisinga moteris ir nenaudoja veiksmingo kontracepcijos metodo (net jei vyrui atlikta vazektomija);
- kad jei jo partnerė pastoja, jis turi nedelsiant pranešti savo gydančiam gydytojui ir visada naudoti prezervatyvą;
- kad neduotų savo vaistinio preparato kitiems žmonėms;
- kad gydymo metu (įskaitant laikinus gydymo nutraukimus) ir bent 7 dienas po gydymo Pomalidomide Krka nutraukimo pacientas negali būti kraujo arba sėklos donoru;
- kad pasibaigus gydymui, nesuvartotas kapsules grąžintų vaistininkui.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pomalidomide Krka 1 mg kietosios kapsulės

pomalidomidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 1 mg pomalidomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra izomalto.

Daugiau informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

kietosios kapsulės

14 x 1 kietoji kapsulė

21 x 1 kietoji kapsulė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

ĮSPĖJIMAS: pomalidomidas gali būti labai kenksmingas vaisiui. Nevartoti nėštumo ar žindymo laikotarpiu.

Turite laikytis Pomalidomide Krka nėštumo prevencijos programos sąlygų.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą reikia grąžinti vaistininkui.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1832/001 14 x 1 kietoji kapsulė
EU/1/24/1832/002 21 x 1 kietoji kapsulė

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Pomalidomide Krka 1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pomalidomide Krka 1 mg kietosios kapsulės

pomalidomidas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

KRKA

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

1. Sulenkte ir plėškite
2. Nulupkite

Kalendorinė pakuotė:

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pomalidomide Krka 2 mg kietosios kapsulės

pomalidomidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 2 mg pomalidomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra izomalto.

Daugiau informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

kietosios kapsulės

14 x 1 kietoji kapsulė

21 x 1 kietoji kapsulė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

ĮSPĖJIMAS: pomalidomidas gali būti labai kenksmingas vaisiui. Nevartoti nėštumo ar žindymo laikotarpiu.

Turite laikytis Pomalidomide Krka nėštumo prevencijos programos sąlygų.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą reikia grąžinti vaistininkui.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1832/003 14 x 1 kietoji kapsulė

EU/1/24/1832/004 21 x 1 kietoji kapsulė

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Pomalidomide Krka 2 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pomalidomide Krka 2 mg kietosios kapsulės

pomalidomidas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

KRKA

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

1. Sulenkte ir plėškite
2. Nulupkite

Kalendorinė pakuotė:

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pomalidomide Krka 3 mg kietosios kapsulės

pomalidomidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 3 mg pomalidomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra izomalto.

Daugiau informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

kietosios kapsulės

14 x 1 kietoji kapsulė

21 x 1 kietoji kapsulė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

ĮSPĖJIMAS: pomalidomidas gali būti labai kenksmingas vaisiui. Nevartoti nėštumo ar žindymo laikotarpiu.

Turite laikytis Pomalidomide Krka nėštumo prevencijos programos sąlygų.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą reikia grąžinti vaistininkui.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1832/005 14 x 1 kietoji kapsulė

EU/1/24/1832/006 21 x 1 kietoji kapsulė

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Pomalidomide Krka 3 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pomalidomide Krka 3 mg kietosios kapsulės

pomalidomidas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

KRKA

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

1. Sulenkte ir plėškite
2. Nulupkite

Kalendorinė pakuotė:

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pomalidomide Krka 4 mg kietosios kapsulės

pomalidomidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 4 mg pomalidomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra izomalto.

Daugiau informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

kietosios kapsulės

14 x 1 kietoji kapsulė

21 x 1 kietoji kapsulė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

ĮSPĖJIMAS: pomalidomidas gali būti labai kenksmingas vaisiui. Nevartoti nėštumo ar žindymo laikotarpiu.

Turite laikytis Pomalidomide Krka nėštumo prevencijos programos sąlygų.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą reikia grąžinti vaistininkui.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1832/007 14 x 1 kietoji kapsulė

EU/1/24/1832/008 21 x 1 kietoji kapsulė

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Pomalidomide Krka 4 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pomalidomide Krka 4 mg kietosios kapsulės

pomalidomidas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

KRKA

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

1. Sulenkte ir plėškite
2. Nulupkite

Kalendorinė pakuotė:

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Pomalidomide Krka 1 mg kietosios kapsulės

Pomalidomide Krka 2 mg kietosios kapsulės

Pomalidomide Krka 3 mg kietosios kapsulės

Pomalidomide Krka 4 mg kietosios kapsulės

pomalidomidas

Pomalidomide Krka gali sukelti sunkias įgimtas vystymosi ydas, dėl kurių negimęs kūdikis gali žūti.

- Jeigu esate nėščia arba galėjote pastoti, šio vaisto nevartokite.
- Laikykitės šiame lapelyje pateiktų patarimų dėl kontracepcijos.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Pomalidomide Krka ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Pomalidomide Krka
3. Kaip vartoti Pomalidomide Krka
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Pomalidomide Krka
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Pomalidomide Krka ir kam jis vartojamas

Kas yra Pomalidomide Krka

Pomalidomide Krka sudėtyje yra veikliosios medžiagos pomalidomido. Šis vaistas yra susijęs su talidomidu ir priklauso vaistų, kurie veikia imuninės sistemos darbą (natūralią organizmo apsaugą), grupei.

Kam Pomalidomide Krka vartojamas

Pomalidomide Krka vartojamas suaugusiųjų, sergančių tam tikro tipo vėžiu – daugine mieloma, gydymui.

Pomalidomide Krka vartojamas kartu su:

- **dviem kitais vaistais**, vadinamais bortezomibu (chemoterapiniu vaistu) ir deksametazonu (vaistu nuo uždegimo) žmonėms, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai vieną kito gydymo kursą (įskaitant gydymą lenalidomidu)

arba

- **vienu kitu vaistu**, vadinamu deksametazonu, žmonėms, kurių būklė pablogėjo, nors prieš tai jie yra gavę mažiausiai du kito gydymo kursus, įskaitant gydymą lenalidomidu ir bortezomibu.

Kas yra dauginė mieloma

Dauginė mieloma yra tam tikro tipo vėžys, veikiantis tam tikro tipo baltąsias kraujo ląsteles (vadinamas plazmos ląstelėmis). Šios ląstelės nekontroliuojamai dauginasi ir kaupiasi kaulų čiulpuose. Tai pažeidžia kaulus ir inkstus.

Paprastai dauginės mielomos išgydyti negalima. Tačiau gydymas gali labai susilpninti arba kuriam laikui pašalinti ligos požymius ir simptomus. Tai vadinama „atsaku“.

Kaip veikia Pomalidomide Krka

Pomalidomide Krka veikia įvairiai:

- slopindamas mielomos ląstelių vystymąsi;
- skatindamas imuninės sistemos ląsteles kovoti su vėžio ląstelėmis;
- stabdydamas kraujagyslių, aprūpinančių vėžio ląsteles, susidarymą.

Pomalidomide Krka vartojimo kartu su bortezomibu ir deksametazonu nauda

Pomalidomide Krka, vartojant kartu su bortezomibu ir deksametazonu, žmonėms, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai vieną kito gydymo kursą, gali pristabdyti dauginės mielomos sunkėjimą:

- pomalidomido kartu su bortezomibu ir deksametazonu vartojusiems pacientams laikas be dauginės mielomos paūmėjimo vidutiniškai pailgėjo iki 11 mėnesių, o vien bortezomibą ir deksametazoną vartojusiems pacientams šio laiko trukmė – 7 mėnesiai.

Pomalidomide Krka vartojimo kartu su deksametazonu nauda

Pomalidomide Krka, vartojant kartu su deksametazonu, žmonėms, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai du kito gydymo kursus, gali pristabdyti dauginės mielomos sunkėjimą:

- pomalidomido kartu su deksametazonu vartojusiems pacientams laikas be dauginės mielomos paūmėjimo vidutiniškai pailgėjo iki 4 mėnesių, o vien deksametazoną vartojusiems pacientams šio laiko trukmė – 2 mėnesiai.

2. Kas žinotina prieš vartojant Pomalidomide Krka

Pomalidomide Krka vartoti draudžiama:

- jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, nes **Pomalidomide Krka gali sukelti kenksmingą poveikį vaisiui**. (Šį vaistą vartojantys vyrai ir moterys turi perskaityti toliau esantį skyrių „Nėštumas, kontracepcija ir žindymo laikotarpis – informacija moterims ir vyrams“);
- jeigu galite pastoti, nebent Jūs imsitės visų būtinų apsaugos nuo nėštumo priemonių (žr. „Nėštumas, kontracepcija ir žindymo laikotarpis – informacija moterims ir vyrams“). Jei galite pastoti, Jūsų gydytojas kiekvieną kartą, išrašydamas vaistą, įrašys, kad laikomasi visų būtinų priemonių, ir Jums bus pateikiamas šis patvirtinimas;
- jeigu yra alergija pomalidomidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jei manote, kad Jums yra alergija, pasitarkite su gydytoju.

Jei nesate tikri, ar kurios nors iš pirmiau pateiktų sąlygų tinka Jums, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Pomalidomide Krka.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Pomalidomide Krka, jeigu:

- praeityje buvo susidarę kraujo krešulių. Gydymo Pomalidomide Krka metu Jums bus padidėjęs kraujo krešulių susidarymo venose ir arterijose pavojus. Gydytojas gali rekomenduoti vartoti papildomų vaistų (pvz, varfariną) arba sumažinti Pomalidomide Krka dozę, kad sumažėtų krešulių susidarymo tikimybė;
- Jums buvo pasireiškusį alerginę reakciją, pvz., išbėrimas, niežėjimas, patinimas, svaigulys ar pasunkėjęs kvėpavimas, vartojant susijusius vaistus, vadinamus talidomidu arba lenalidomidu;

- Jums pasireiškė širdies smūgis, širdies nepakankamumas, pasunkėjo kvėpavimas arba jeigu rūkote, padidėjęs Jūsų kraujospūdis arba cholesterolio kiekis;
- yra didelis bendras naviko kiekis visame Jūsų organizme, įskaitant kaulų čiulpus. Tai gali sukelti būklę, kai navikas suyra ir kraujyje atsiranda neįprastas cheminių medžiagų kiekis, galintis sukelti inkstų nepakankamumą. Jums taip pat gali pasireikšti netolygus širdies plakimas. Ši būklė vadinama naviko suirimo sindromu;
- dabar sergate arba anksčiau sirgote neuropatija (nervų pažeidimu, dėl kurio peršti ar skauda plaštakas ar pėdas);
- sergate arba esate sirgę hepatito B infekcija. Gydytas Pomalidomide Krka gali sukelti pakartotinį hepatito B viruso suaktyvėjimą virusą nešiojantiems pacientams, dėl to gali atsinaujinti infekcija. Gydytojas turi patikrinti, ar esate sirgę hepatito B infekcija.
- Jums pasireiškia arba praityje pasireiškė bet kuris iš šių simptomų: veido išbėrimas arba išplitęs išbėrimas, odos paraudimas, didelis karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, limfmazgių padidėjimas (požymis sunkios odos reakcijos, vadinamos vaisto reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (VRESS) arba padidėjusio jautrumo vaistui sindromu, toksinė epidermio nekrolizė (TEN) arba Stivenso-Džonsono sindromas (SDS), taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Svarbu paminėti, kad pomalidomidu gydomiems pacientams, sergantiems daugine mieloma, gali pasireikšti kitų tipų vėžys, todėl skirdamas Jums šį vaistą gydytojas turi atidžiai įvertinti naudą ir riziką.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, jeigu kuriuo nors metu gydymo laikotarpiu arba užbaigus gydymą pradėtumėte neaiškiai matyti, apaktumėte arba Jums pradėtų dvejetainis akyse, būtų sunku kalbėti, pasireikštų rankų ar kojų silpnumas, pasikeistų eiseną arba sutriktų pusiausvyra, pasireikštų nuolatinis tirpulis, sumažėtų jautrumas arba kuri nors kūno dalis pasidarytų visiškai nejautri, prarastumėte atmintį arba pasireikštų sumišimo būseną. Visi šie reiškiniai gali būti sunkaus galvos smegenų sutrikimo, kuris gali būti mirtinas, vadinamo progresuojančia daugiažidinė leukoencefalopatija (PDL), simptomai. Jeigu jautėte šiuos simptomus dar prieš pradėdant gydymą Pomalidomide Krka, pasakykite gydytojui, jeigu jie kaip nors pasikeistų.

Gydymo pabaigoje visos nesuvartotos kapsulės turi būti grąžintos vaistininkui.

Nėštumas, kontracepcija ir žindymo laikotarpis – informacija moterims ir vyrams

Reikia laikytis toliau išvardytų sąlygų, išdėstytų Pomalidomide Krka nėštumo prevencijos programoje. Pomalidomide Krka vartojančioms moterims negalima pastoti, vyrams – pradėti vaiko, nes tikėtina, kad pomalidomidas pakenks vaisiui. Kol vartojate šį vaistą, Jūs ir Jūsų partnerė (-is) turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Moterys

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, Pomalidomide Krka nevartokite, nes tikėtina, kad vaistas pakenks negimusiam kūdikiui. Prieš pradėdama gydymą Jūs privalote pasakyti savo gydytojui, jeigu Jūs galite pastoti, net jei Jūs galvojate, kad tai yra neįmanoma.

Jei Jūs galite pastoti:

- turite naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus mažiausiai 4 savaites prieš gydymą, viso gydymo metu ir mažiausiai 4 savaites po gydymo pabaigos. Pasitarkite su gydytoju dėl Jums labiausiai tinkamo kontracepcijos metodo;
- kiekvieną kartą išrašydamas Jums receptą, gydytojas užtikrins, kad suprastumėte priemones, kurių reikia imtis nėštumui išvengti;
- gydytojas atliks nėštumo testus prieš gydymą, mažiausiai kas 4 savaites gydymo metu ir mažiausiai 4 savaites po gydymo pabaigos.

Jei Jūs pastojote, nors ėmėtės prevencijos priemonių:

- turite nedelsdama nutraukti vaisto vartojimą ir pasikalbėti su gydytoju.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar Pomalidomide Krka išsiskiria į motinos pieną. Pasakykite gydytojui, jeigu žindote arba planuojate žindyti. Gydytojas patars, ar reikia nutraukti žindymą ar galite toliau žindyti.

Vyrai

Pomalidomide Krka išsiskiria į vyrų spermą.

- Jeigu Jūsų partnerė pastoja arba gali pastoti, turite naudotis prezervatyvais. Tai būtina taikyti viso gydymo metu ir 7 dienas po gydymo pabaigos.
- Jeigu Jums vartojant Pomalidomide Krka Jūsų partnerė pastoja, nedelsdamas pasakykite gydytojui. Jūsų partnerė taip pat turi nedelsdama apie tai pasakyti gydytojui.

Gydymo metu ir 7 dienas po gydymo pabaigos Jūs negalite būti sėklos arba spermos donoru.

Kraujo davimas ir kraujo tyrimai

Gydymo metu ir 7 dienas po gydymo pabaigos Jūs negalite būti kraujo donoru.

Prieš gydymą ir gydymo Pomalidomide Krka metu Jums reguliariai bus atliekami kraujo tyrimai, nes vaistas gali sukelti kraujo ląstelių, padedančių kovoti su infekcija (baltųjų ląstelių) ir plokštelių, padedančių sustabdyti kraujavimą (trombocitų), skaičiaus sumažėjimą.

Jūsų gydytojas paprašys atlikti kraujo tyrimą:

- prieš gydymą,
- vieną kartą per savaitę (pirmąsias 8 gydymo savaites),
- po to – vieną kartą per mėnesį, kol vartosite Pomalidomide Krka.

Remdamasis šių tyrimų rezultatais, Jūsų gydytojas gali keisti Pomalidomide Krka dozę arba nutraukti gydymą. Gydytojas taip pat gali keisti dozę arba nutraukti vaisto vartojimą dėl bendros Jūsų sveikatos būklės.

Vaikams ir paaugliams

Pomalidomide Krka nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir Pomalidomide Krka

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Taip yra dėl to, kad Pomalidomide Krka gali turėti įtakos kai kurių kitų vaistų veikimui. Taip pat kai kurie kiti vaistai gali turėti įtakos Pomalidomide Krka veikimui.

Prieš pradėdant vartoti Pomalidomide Krka, ypač svarbu pasakyti gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- kai kurių priešgrybelinių vaistų, pvz., ketokonazolą;
- kai kurių antibiotikų (pvz., ciprofloksaciną, enoksaciną);
- tam tikrų antidepresantų, pvz., fluvoksaminą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kai kurie žmonės vartodami Pomalidomide Krka jaučia nuovargį, svaigulį, alpulį, sumišimą arba budrumo sumažėjimą. Jeigu Jums tai pasireiškia, nevairuokite ir nevaldykite prietaisų ar mechanizmų.

Pomalidomide Krka sudėtyje yra natrio ir izomalto

Pomalidomide Krka kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės. Pomalidomide Krka sudėtyje yra izomalto. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Pomalidomide Krka

Pomalidomide Krka Jums turi skirti gydytojas, turintis dauginės mielomos gydymo patirties.

Visada vartokite šiuos vaistus tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kada vartoti Pomalidomide Krka kartu su kitais vaistais

Pomalidomide Krka vartojimas kartu su borteomibu ir deksametazonu

- Daugiau informacijos apie borteomibo ir deksametazono vartojimą ir poveikį pateikta šių vaistų pakuotės lapeliuose.
- Pomalidomide Krka, borteomibas ir deksametazonas vartojami gydymo ciklais. Kiekvienas ciklas trunka 21 dieną (3 savaites).
- Toliau pateiktoje diagramoje matysite, ką vartoti kiekvieną 3 savaičių ciklo dieną:
 - Kasdien pažiūrėkite į diagramą ir suraskite tinkamą dieną, kad žinotumėte, kuriuos vaistus reikia vartoti.
 - Kai kuriomis dienomis vartosite visus 3 vaistus, kai kuriomis dienomis tik 2 arba 1 vaistą, o kai kuriomis dienomis nevartosite nė vieno.

POM: Pomalidomide Krka; **BOR:** borteomibas, **DEKS:** deksametazonas

Nuo 1 iki 8 ciklo

Die- na	Vaisto pavadinimas		
	POM	BOR	DEKS
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√	√	√
5	√		√
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√	√	√
12	√		√
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

Nuo 9 ciklo

Diena	Vaisto pavadinimas		
	POM	BOR	DEKS
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√		
5	√		
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√		
12	√		
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

- Užbaigę kiekvieną 3 savaičių ciklą, pradėkite naują.

Pomalidomide Krka vartojimas tik kartu su deksametazonu

- Daugiau informacijos apie jo vartojimą ir poveikį pateikta deksametazono pakuotės lapelyje.
- Pomalidomide Krka ir deksametazonas yra vartojami gydymo ciklais. Kiekvienas ciklas trunka 28 dienas (4 savaites).
- Toliau pateiktoje diagramoje matysite, ką vartoti kiekvieną 4 savaičių ciklo dieną:

- Kasdien pažiūrėkite į diagramą ir suraskite tinkamą dieną, kad žinotumėte, kuriuos vaistus reikia vartoti.
- Kai kuriomis dienomis vartosite abu vaistus, kai kuriomis dienomis tik 1 vaistą, o kai kuriomis dienomis nevartosite nė vieno.

POM: Pomalidomide Krka; **DEKS:** deksametazonas

	Vaisto pavadinimas	
Diena	POM	DEKS
1	√	√
2	√	
3	√	
4	√	
5	√	
6	√	
7	√	
8	√	√
9	√	
10	√	
11	√	
12	√	
13	√	
14	√	
15	√	√
16	√	
17	√	
18	√	
19	√	
20	√	
21	√	
22		√
23		
24		
25		
26		
27		
28		

- Užbaigę kiekvieną 4 savaitių ciklą, pradėkite naują.

Kiek Pomalidomide Krka vartoti kartu su kitais vaistais

Pomalidomide Krka vartojimas kartu su bortezomibu ir deksametazonu

- Rekomenduojama pradinė Pomalidomide Krka dozė yra 4 mg per parą.
- Rekomenduojamą pradinę bortezomibo dozę Jums parinks gydytojas, atsižvelgdamas į Jūsų amžių ir svorį (1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto).
- Rekomenduojama pradinė deksametazono dozė yra 20 mg per parą. Tačiau jeigu Jums yra daugiau kaip 75 metų, rekomenduojama pradinė dozė yra 10 mg per parą.

Pomalidomide Krka vartojimas tik su deksametazonu

- Rekomenduojama Pomalidomide Krka dozė yra 4 mg per parą.

- Rekomenduojama pradinė deksametazono dozė yra 40 mg per parą. Tačiau jeigu Jums yra daugiau kaip 75 metų, rekomenduojama pradinė dozė yra 20 mg per parą.

Remiantis Jūsų kraujo tyrimų rezultatais, bendra Jūsų būkle, kokius kitus vaistus galbūt vartojate (pvz., ciprofloksaciną, enoksaciną ir fluvoksaminą) ir pasireiškus šalutiniam gydymo poveikiui (ypač išbėrimui ar tinimui), gydytojui gali reikėti sumažinti Pomalidomide Krka, bortezomibo ar deksametazono dozę arba nutraukti gydymą vienu ar keliais iš šių vaistų.

Jeigu sutrikusi Jūsų kepenų ar inkstų veikla, gydytojas labai atidžiai tikrins Jūsų būklę, kol vartosite šį vaistą.

Kaip vartoti Pomalidomide Krka

- Kapsulių negalima laužyti, atidaryti ar kramtyti. Jei perlaužtos kapsulės miltelių pateko ant odos, nedelsdami gerai nuplaukite odą vandeniu su muilu.
- Ruošdami lizdinę plokštelę arba kapsulę, sveikatos priežiūros specialistai, globėjai ir šeimos nariai turi mūvėti vienkartinės pirštines. Po to pirštines reikia nusiimti atsargiai, kad vaisto nepatektų ant odos, įdėti į hermetiškai uždaramą plastikinį polietileninį maišelį ir pašalinti laikantis vietinių reikalavimų. Tada reikia gerai nusiplauti rankas vandeniu su muilu. Moterims, kurios yra nėščios arba įtaria, kad galbūt yra nėščios, lizdinės plokštelės arba kapsulės ruošti negalima.
- Prarykite kapsules nepažeistas, geriausia užsigeriant vandeniu.
- Kapsulės gali būti vartojamos su maistu ar be jo.
- Kapsules vartokite kasdien apytikriai tuo pačiu laiku.

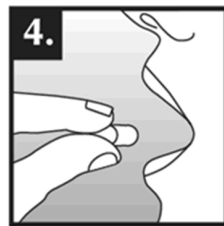
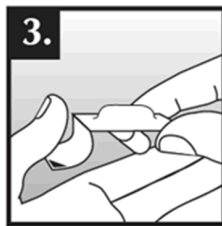
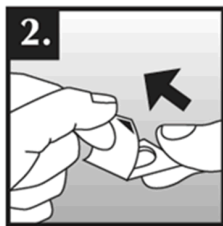
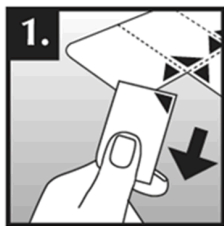
Norėdami išimti kapsulę iš lizdinės plokštelės, spauskite tik vieną kapsulės galą, kad išstumtumėte ją pro foliją. Nespauskite kapsulės per vidurį, nes kapsulė gali lūžti.

Šio vaisto vartojimas

Nebandykite stumti kapsulių iš lizdinės plokštelės.

Norėdami išimti kapsulę iš lizdinės plokštelės:

1. Laikykite lizdinę plokštelę už kraštų ir švelniai perplėškite išilgai skylių, kad atskirtumėte vieną lizdinės plokštelės elementą nuo likusių.
2. Patraukite folijos kraštą ir visiškai nulupkite foliją.
3. Išmeskite kapsulę ant rankos.
4. Nurykite visą kapsulę, geriausia užsigerdami vandeniu.



Jeigu Jums yra inkstų funkcijos sutrikimų ir taikomas gydymas dialize, gydytojas Jums patars, kaip ir kada vartoti Pomalidomide Krka.

Gydymo Pomalidomide Krka trukmė

Turite tęsti gydymo ciklus, kol gydytojas nurodys nutraukti gydymą.

Ką daryti pavartojus per didelę Pomalidomide Krka dozę?

Pavartojus per didelę Pomalidomide Krka dozę, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją arba vykti į ligoninę. Pasiimkite vaisto pakuotę.

Pamiršus pavartoti Pomalidomide Krka

Pamiršę pavartoti Pomalidomide Krka numatytą dieną, kitą dieną kaip įprastai išgerkite kitą kapsulę. Negalima didinti vartojamo kapsulių skaičiaus norint kompensuoti ankstesnę dieną praleistą Pomalidomide Krka dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkūs šalutinio poveikio reiškiniai

Pastebėję bet kokį toliau nurodytą šalutinį poveikį, nutraukite Pomalidomide Krka vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes Jums gali reikėti skubaus medicininio gydymo:

- Karščiavimas, drebulys, gerklės uždegimas, kosulys, burnos opos ar bet kokie kiti infekcijos požymiai (dėl mažesnio su infekcija kovojančių baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus).
- Kraujavimas ar kraujosruva be priežasties, įskaitant kraujavimą iš nosies ir kraujavimą iš žarnų arba skrandžio (dėl poveikio trombocitais vadinamoms kraujo plokštelėms).
- Greitas kvėpavimas, greitas pulsas, karščiavimas ir drebulys, labai negausus šlapinimasis arba nesišlapinimas, pykinimas ir vėmimas, sumišimas, sąmonės praradimas (dėl kraujo infekcijos, vadinamos sepsiu arba septiniu šoku).
- *Clostridium difficile* bakterijos sukeltas sunkus, nepraeinantis viduriavimas arba viduriavimas su kraujo priemaiša (gali būti su pilvo skausmu ar karščiavimu).
- Skausmas krūtinėje arba kojos, ypač apatinės dalies ar blauzdų, skausmas ir patinimas (sukeliamas kraujo krešulių).
- Dusulys (dėl sunkios krūtinės infekcijos, plaučių uždegimo, širdies nepakankamumo ar kraujo krešulio).
- Veido, lūpų, liežuvio ir gerklės patinimas, dėl kurio gali pasunkėti kvėpavimas (dėl sunkių tipų alerginių reakcijų, vadinamų angioneurozine edema ir anafilaksine reakcija).
- Tam tikrų tipų odos vėžys (žvyninių ląstelių karcinoma ir bazalinių ląstelių karcinoma), galintis sukelti odos išvaizdos pokyčius arba darinių atsiradimą ant odos. Jeigu vartodami Pomalidomide Krka pastebėjote bet kokių odos pokyčių, kiek galima greičiau apie tai pasakykite savo gydytojui.
- Hepatito B infekcijos atsinaujinimas, galintis sukelti odos ir akių pageltimą, tamsiai rudą šlapimo spalvą, dešinės pusės pilvo skausmą, karščiavimą ir pykinimo pojūtį ar šleikštulį. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote bent vieną iš šių simptomų.
- Išplitęs išbėrimas, aukšta kūno temperatūra, padidėję limfmazgiai ir kitų kūno organų pakenkimai (reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, dar vadinama VRESS arba padidėjusio jautrumo vaistui sindromu, toksinė epidermio nekrolizė arba Stivenso-Džonsono sindromas). Jei pasireiškia šie simptomai, pomalidomido vartojimą reikia nutraukti ir nedelsiant kreiptis į gydytoją arba medicininės pagalbos. Taip pat žr. 2 skyrių.

Pastebėję bet kokį pirmiau nurodytą sunkų šalutinį poveikį, **nutraukite Pomalidomide Krka vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją**, nes Jums gali reikėti skubaus medicininio gydymo.

Kiti šalutinio poveikio reiškiniai

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Dusulys (dispnėja).
- Plaučių infekcijos (plaučių uždegimas ir bronchitas).
- Bakterijų ar virusų sukeltos nosies, sinusų (ančių) ir gerklės infekcijos.
- Į gripą panašūs simptomai (gripas).

- Mažas raudonųjų kraujo ląstelių skaičius, dėl ko gali pasireikšti anemija, sukelianti nuovargį ir silpnumą.
- Maža kalio koncentracija kraujyje (hipokalemija), kuri gali sukelti silpnumą, raumenų mėšlungį, raumenų skausmus, palpitacijas, dilgčiojimą ar tirpimą, dusulį, nuotaikos pokyčius.
- Didelis cukraus kiekis kraujyje.
- Greitas ir nereguliarus širdies plakimas (prieširdžių virpėjimas).
- Apetito praradimas.
- Vidurių užkietėjimas, viduriavimas ar pykinimas.
- Vėmimas.
- Pilvo skausmas.
- Energijos stoka.
- Pasunkėjęs užmigimas ar sutrikęs miegas.
- Galvos svaigimas, tremoras.
- Raumenų spazmai, raumenų silpnumas.
- Kaulų skausmas, nugaros skausmas.
- Nutirpimas, dilgsėjimas ar deginimo pojūtis odoje, skausmas plaštakose ir pėdose (periferinė sensorinė neuropatija).
- Kūno tinimas, įskaitant rankų ar kojų tinimą.
- Išbėrimas.
- Šlapimo takų infekcija, kuri gali sukelti deginimo pojūtį šlapinantis arba poreikį dažniau šlapintis.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Apalpimas.
- Kraujavimas kaukolės viduje.
- Sumažėjęs gebėjimas judėti ar jausti (jutimas) plaštakose, rankose, kojose ir pėdose dėl nervų pažeidimo (periferinė sensorinė motorinė neuropatija).
- Odos nutirpimas, niežėjimas ir dilgsėjimas (parestezija).
- Galvos sukimosi pojūtis, dėl kurio sunku atsistoti ir normaliai judėti.
- Patinimas, sukeltas skysčio.
- Dilgėlinė (urtikarija).
- Niežtinti oda.
- Juostinė pūslelinė.
- Širdies smūgis (krūtinės skausmas, plintantis į rankas, kaklą, žandikaulį, prakaitavimas ir dusulys, pykinimas ar vėmimas).
- Krūtinės skausmas, krūtinės infekcija.
- Padidėjęs kraujospūdis.
- Raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių bei trombocitų skaičiaus sumažėjimas tuo pačiu metu (pancitopenija), dėl kurio turėsite didesnę polinkį į kraujavimą ir kraujosruvas. Galite jausti nuovargį, silpnumą ir dusulį, taip pat Jums yra didesnė užsikrėtimo infekcija tikimybė.
- Sumažėjęs limfocitų (tam tikro tipo baltųjų kraujo kūnelių) skaičius (limfopenija), dažnai sukeltas infekcijos.
- Mažas magnio kiekis kraujyje (hipomagnezemia), dėl kurio gali pasireikšti nuovargis, bendras silpnumas, raumenų mėšlungis, dirglumas ir gali sukelti kalcio kiekis kraujyje sumažėjimą (hipokalcemia), dėl ko gali atsirasti tirpimas ir (arba) rankų, kojų ar lūpų dilgčiojimas, raumenų mėšlungis, raumenų silpnumas, apsvaigimas, sumišimas.
- Mažas fosfato kiekis kraujyje (hipofosfatemija), kuris gali sukelti raumenų silpnumą ir dirglumą arba sumišimą.
- Didelis kalcio kiekis kraujyje (hiperkalcemia), galintis sukelti refleksų sulėtėjimą ir skeleto raumenų silpnumą.
- Didelis kalio kiekis kraujyje, galintis sutrikdyti širdies ritmą.
- Mažas natrio kiekis kraujyje, galintis sukelti nuovargį ir sumišimą, raumenų trūkčiojimą, mėšlungį (epilepsijos priepuolius) arba komą.
- Didelis šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, galintis sukelti tam tikrą artrito formą – podagrą.
- Žemas kraujospūdis, galintis sukelti galvos svaigimą ar alpimą.
- Burnos perštėjimas ar džiūvimas.
- Pakitęs skonis.

- Pilvo patinimas.
- Sumišimas.
- Liūdesys (prislėgta nuotaika).
- Sąmonės praradimas, alpimas.
- Akies drumstumas (katarakta).
- Inkstų pažeidimas.
- Negebėjimas šlapintis.
- Nenormalūs kepenų tyrimų rezultatai.
- Dubens skausmas.
- Svorio sumažėjimas.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Insultas.
- Kepenų uždegimas (hepatitas), galintis sukelti odos niežulį, odos ir akių baltymų pageltimą (gelta), blyškios spalvos išmatas, tamsios spalvos šlapimą ir pilvo skausmą.
- Vėžinių ląstelių irimas, sukeliantis toksinių junginių išskyrimą į kraujotaką (naviko suirimo sindromas). Tai gali sukelti inkstų sutrikimų.
- Susilpnėjusi skydliaukės funkcija, kuri gali sukelti tokius simptomus, kaip nuovargis, letargija, raumenų silpnumas, lėtas širdies plakimas, svorio augimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Solidinio organo (pvz., širdies ar kepenų) transplantanto atmetimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Pomalidomide Krka

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Pasibaigus gydymui, nesuvartotas vaistas turi būti grąžintas vaistininkui. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Pomalidomide Krka sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra pomalidomidas.
- Pagalbinės medžiagos yra izomaltas, kros повідonas (A tipo), hidroksipropilceliuliozė (mažai pakeista), natrio stearilfumaratas.

Pomalidomide Krka 1 mg kietoji kapsulė:

- Kiekvienoje kapsulėje yra 1 mg pomalidomido.
- Pagalbinės kapsulės apvalkalo medžiagos yra: želatina, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), indigokarminas (E132) ir užrašo rašalas (šlakas, juodasis geležies oksidas (E172), kalio hidroksidas).

Pomalidomide Krka 2 mg kietoji kapsulė:

- Kiekvienoje kapsulėje yra 2 mg pomalidomido.
- Pagalbinės kapsulės apvalkalo medžiagos yra: želatina, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), indigokarminas (E132) ir užrašo rašalas (šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), kalio hidroksidas).

Pomalidomide Krka 3 mg kietoji kapsulė:

- Kiekvienoje kapsulėje yra 3 mg pomalidomido.
- Pagalbinės kapsulės apvalkalo medžiagos yra: želatina, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), indigokarminas (E132) ir užrašo rašalas (šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), kalio hidroksidas).

Pomalidomide Krka 4 mg kietoji kapsulė:

- Kiekvienoje kapsulėje yra 4 mg pomalidomido.
- Pagalbinės kapsulės apvalkalo medžiagos yra: želatina, titano dioksidas (E171), indigokarminas (E132) ir užrašo rašalas (šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), kalio hidroksidas).

Žr. 2 skyrių „Pomalidomide Krka sudėtyje yra natrio ir izomalto“.

Pomalidomide Krka išvaizda ir kiekis pakuotėje

Pomalidomide Krka 1 mg kietosios kapsulės

Kietosios, želatinos kapsulės, dydis 2. Kapsulės ilgis: 17,3±0,5 mm. Kapsulės korpusas yra nuo šviesiai geltonos iki rusvai geltonos spalvos su juoda žyma 1. Kapsulės dangtelis yra mėlynas. Kapsulės turinys yra nuo šviesiai geltonos iki geltonos spalvos miltelių.

Pomalidomide Krka 2 mg kietosios kapsulės

Kietosios, želatinos kapsulės, dydis 2. Kapsulės ilgis: 17,3±0,5 mm. Kapsulės korpusas yra oranžinės arba rusvai oranžinės spalvos su balta žyma 2. Kapsulės dangtelis yra mėlynas. Kapsulės turinys yra nuo šviesiai geltonos iki geltonos spalvos miltelių.

Pomalidomide Krka 3 mg kietosios kapsulės

Kietosios, želatinos kapsulės, dydis 2. Kapsulės ilgis: 17,3±0,5 mm. Kapsulės korpusas mėlsvai žalias su balta žyme 3. Kapsulės dangtelis mėlynas. Kapsulės turinys yra nuo šviesiai geltonos iki geltonos spalvos miltelių.

Pomalidomide Krka 4 mg kietosios kapsulės

Kietosios, želatinos kapsulės, dydis 2. Kapsulės ilgis: 17,3±0,5 mm. Kapsulės korpusas yra šviesiai mėlynas su balta žyma 4. Kapsulės dangtelis yra mėlynas. Kapsulės turinys yra nuo šviesiai geltonos iki geltonos spalvos miltelių.

Pomalidomide Krka tiekiamas dėžutėse, kuriose yra 14 x 1 arba 21 x 1 kietoji kapsulė nulupamose, vaikų sunkiai atidaromose, perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse (kalendorinė pakuotė).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

KRKA – FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Kroatija
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

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

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

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

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

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

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

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

Lietuva
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>.