

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pomalidomide Krka 1 mg cietās kapsulas
Pomalidomide Krka 2 mg cietās kapsulas
Pomalidomide Krka 3 mg cietās kapsulas
Pomalidomide Krka 4 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pomalidomide Krka 1 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 1 mg pomalidomīda (*pomalidomidum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 90,98 mg izomalta.

Pomalidomide Krka 2 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 2 mg pomalidomīda (*pomalidomidum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 89,98 mg izomalta.

Pomalidomide Krka 3 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 3 mg pomalidomīda (*pomalidomidum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 88,98 mg izomalta.

Pomalidomide Krka 4 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 4 mg pomalidomīda (*pomalidomidum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 87,98 mg izomalta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

cietā kapsula (kapsula)

Pomalidomide Krka 1 mg cietās kapsulas

2. izmēra cietās, želatīna kapsulas. Kapsulas garums: $17,3 \pm 0,5$ mm. Kapsulas korpuss ir gaiši dzeltens līdz brūni dzeltens ar melnu atzīmi 1. Kapsulas vāciņš ir zils. Kapsulas saturs ir gaiši dzeltens līdz dzeltens pulveris.

Pomalidomide Krka 2 mg cietās kapsulas

2. izmēra cietās, želatīna kapsulas. Kapsulas garums: $17,3 \pm 0,5$ mm. Kapsulas korpuss ir oranžs līdz brūni oranžs ar baltu atzīmi 2. Kapsulas vāciņš ir zils. Kapsulas saturs ir gaiši dzeltens līdz dzeltens pulveris.

Pomalidomide Krka 3 mg cietās kapsulas

2. izmēra cietās, želatīna kapsulas. Kapsulas garums: $17,3 \pm 0,5$ mm. Kapsulas korpuss ir zilganzaļš ar baltu atzīmi 3. Kapsulas vāciņš ir zils. Kapsulas saturs ir gaiši dzeltens līdz dzeltens pulveris.

Pomalidomide Krka 4 mg cietās kapsulas

2. izmēra cietās, želatīna kapsulas. Kapsulas garums: $17,3 \pm 0,5$ mm. Kapsulas korpuss ir gaiši zils ar baltu atzīmi 4. Kapsulas vāciņš ir zils. Kapsulas saturs ir gaiši dzeltens līdz dzeltens pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pomalidomide Krka kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu ir paredzēts pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir multiplā mieloma un kuri iepriekš saņēmuši vismaz vienu ārstēšanas shēmu, ieskaitot lenalidomīdu.

Pomalidomide Krka kombinācijā ar deksametazonu ir paredzēts pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir recidivējoša un refraktāra multiplā mieloma un kuri iepriekš saņēmuši vismaz divas ārstēšanas shēmas, tajā skaitā ar lenalidomīdu un bortezomibu, un kuriem pēdējās terapijas laikā slimība progresējusi.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jākontrolē ārstiem ar pieredzi multiplās mielomas ārstēšanā.

Devas turpina lietot vai maina, pamatojoties uz klīniskajām un laboratoriskajām atradēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Pomalidomīds kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu

Pomalidomīda ieteicamā sākuma deva ir 4 mg, ko lieto vienu reizi dienā iekšķīgi no 1. līdz 14. dienai atkārtotos 21 dienas ciklos.

Pomalidomīdu lieto kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu kā norādīts 1. tabulā.

Bortezomība ieteicamā sākuma deva ir $1,3 \text{ mg/m}^2$ intravenozi vai subkutāni vienu reizi dienā 1. tabulā norādītajās dienās. Deksametazona ieteicamā deva ir 20 mg, ko lieto vienu reizi dienā iekšķīgi 1. tabulā norādītajās dienās.

Ārstēšana ar pomalidomīdu kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu jālieto līdz slimības progresēšanai vai līdz brīdim, kad toksicitāte kļūst nepieņemama.

1. tabula. Ieteicamā pomalidomīda devu shēma kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu

1.-8. cikls	Diena (21 dienas ciklā)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomīds (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomībs ($1,3 \text{ mg/m}^2$)	•			•				•			•										

Deksametazons (20 mg)*	•	•		•	•			•	•		•	•								
------------------------	---	---	--	---	---	--	--	---	---	--	---	---	--	--	--	--	--	--	--	--

[illegible]

*Informācija par > 75 gadus veciem pacientiem, skatīt sadalā "Īpašas pacientu grupas".

Pomalidomīda devas mainīšana vai lietošanas pārtraukšana

Lai sāktu jaunu pomalidomīda ciklu, neitrofilo leukocītu skaitam jābūt $\geq 1 \times 10^9/l$ un trombocītu skaitam jābūt $\geq 50 \times 10^9/l$.

Norādījumi par pomalidomīda lietošanas pārtraukšanu vai devas samazināšanu saistībā ar nevēlamām blakusparādībām sniegti 2. tabulā, bet devu līmeni norādīti zemāk 3. tabulā.

2. tabula. Norādījumi par pomalidomīda devas mainīšanu[∞]

Toksicitāte	Devas mainīšana
<u>Neitropēnija*</u> ANS** < 0,5 x 10 ⁹ /l vai febrilā neitropēnija (drudzis ≥ 38,5°C un ANS < 1 x 10 ⁹ /l)	Cikla atlikušo laiku pārtrauciet ārstēšanu ar pomalidomīdu. Katru nedēļu nosakiet pilnu asinsainu.
ANS atgriežas ≥ 1 x 10 ⁹ /l līmenī	Atsāciet ārstēšanu ar pomalidomīdu, lietojot par vienu devas līmeni mazāku devu nekā iepriekšējā deva.
Katra nākamā samazināšanās < 0,5 x 10 ⁹ /l	Pārtrauciet ārstēšanu ar pomalidomīdu.
ANS atgriežas ≥ 1 x 10 ⁹ /l līmenī	Atsāciet ārstēšanu ar pomalidomīdu, lietojot par vienu devas līmeni mazāku devu nekā iepriekšējā deva.
<u>Trombocitopēnija</u> Trombocītu skaits < 25 x 10 ⁹ /l	Cikla atlikušo laiku pārtrauciet ārstēšanu ar pomalidomīdu. Katru nedēļu nosakiet pilnu asinsainu.
Trombocītu skaits atgriežas ≥ 50 x 10 ⁹ /l līmenī	Atsāciet ārstēšanu ar pomalidomīdu, lietojot par vienu devas līmeni mazāku devu nekā iepriekšējā deva.
Katra nākamā samazināšanās < 25 x 10 ⁹ /l	Pārtrauciet ārstēšanu ar pomalidomīdu
Trombocītu skaits atgriežas ≥ 50 x 10 ⁹ /l līmenī	Atsāciet ārstēšanu ar pomalidomīdu, lietojot par vienu devas līmeni mazāku devu nekā iepriekšējā deva.
<u>Izsitumi</u> Izsitumi = 2.-3. pakāpe	Apsveriet pomalidomīda lietošanas pārtraukšanu uz laiku vai pilnīgi.
Izsitumi = 4. pakāpe vai čūlošanās (ieskaitot angioedēmu, anafilaktisku reakciju, ekzfoliatīvus vai bullozus izsitumus vai ja ir aizdomas par Stīvensa-Džonsona sindromu (<i>Stevens-Johnson syndrome, SJS</i>), toksisku epidermas	Pilnīgi pārtrauciet ārstēšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

nekrolīzi (TEN) vai zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (<i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS</i>))	
Cita Citas ≥ 3 . pakāpes ar pomalidomīdu saistītas nevēlamas blakusparādības	Cikla atlikušo laiku pārtrauciet ārstēšanu ar pomalidomīdu. Nākamajā ciklā atsāciet ārstēšanu, lietojot par vienu devas līmeni mazāku devu nekā iepriekšējā deva (devu lietošanu drīkst atsākt tikai pēc tam, kad nevēlamā blakusparādība izzudusi vai mazinājusies līdz ≤ 2 . pakāpei).

[∞]Šajā tabulā norādījumi par devas mainīšanu attiecas uz pomalidomīdu kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu un uz pomalidomīdu kombinācijā ar deksametazonu.

*Neitropēnijas gadījumā ārstam jāapsver augšanas faktoru lietošana.

**ANS – absolūtais neitrofilo leukocītu skaits.

3. tabula. Pomalidomīda devas samazināšana[∞]

Devas līmenis	Iekšķīgi lietojama pomalidomīda deva
Sākuma deva	4 mg
-1. devas līmenis	3 mg
-2. devas līmenis	2 mg
-3. devas līmenis	1 mg

[∞]Šajā tabulā norādītā devas samazināšana attiecas uz pomalidomīdu kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu un uz pomalidomīdu kombinācijā ar deksametazonu.

Ja pēc devas samazināšanas līdz 1 mg rodas nevēlamās blakusparādības, ārstēšana jāpārtrauc.

Spēcīgi CYP1A2 inhibitori

Ja spēcīgus CYP1A2 inhibitorus (piemēram, ciprofloksacīnu, enoksacīnu un fluvoksamīnu) lieto vienlaicīgi ar pomalidomīdu, pomalidomīda deva jāsamazina par 50% (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Bortezomība devas mainīšana vai lietošanas pārtraukšana

Norādījumi par bortezomība lietošanas pārtraukšanu vai devas samazināšanu saistībā ar nevēlamajām blakusparādībām ārstiem jāskata bortezomība zāļu aprakstā (ZA).

Deksametazona devas mainīšana vai lietošanas pārtraukšana

Norādījumi par mazas devas deksametazona lietošanas pārtraukšanu vai devas samazināšanu saistībā ar nevēlamajām blakusparādībām sniegti zemāk 4. un 5. tabulā. Taču par lietošanas pārtraukšanu vai atsākšanu lemj ārsts, ņemot vērā informāciju zāļu aprakstā (ZA).

4. tabula. Norādījumi par deksametazona devas mainīšanu

Toksicitāte	Devas mainīšana
Dispepsija = 1.-2. pakāpe	Saglabāiet devu un ārstējiet ar histamīna (H ₂) blokatoriem vai līdzvērtīgiem līdzekļiem. Ja simptomi saglabājas, samaziniet devu par vienu devas līmeni.
Dispepsija ≥ 3 . pakāpe	Devas lietošanu pārtrauciet, līdz simptomi tiek kontrolēti. Pievienojiet H ₂ blokatoru vai līdzvērtīgu līdzekli un atsāciet ārstēšanu, lietojot par vienu devas līmeni mazāku devu nekā iepriekšējā deva.

Tūska ≥ 3 . pakāpe	Ja nepieciešams, lietojiet diurētiskos līdzekļus un samaziniet devu par vienu devas līmeni.
Apjukums vai garastāvokļa izmaiņas ≥ 2 . pakāpe	Pārtrauciet devas lietošanu, līdz simptomi izzūd. Atsāciet ārstēšanu, lietojot par vienu devas līmeni mazāku devu nekā iepriekšējā deva.
Muskuļu vājums ≥ 2 . pakāpe	Pārtrauciet devas lietošanu, līdz muskuļu vājuma pakāpe ir ≤ 1 . Atsāciet ārstēšanu, lietojot par vienu devas līmeni mazāku devu nekā iepriekšējā deva.
Hiperglikēmija ≥ 3 . pakāpe	Devu samaziniet par vienu devas līmeni. Ja nepieciešams, ārstējiet ar insulīnu vai perorāliem hipoglikēmiskajiem līdzekļiem.
Akūts pankreatīts	Pārtrauciet deksametazona lietošanu ārstēšanas shēmā.
Citas ≥ 3 . pakāpes ar deksametazonu saistītas nevēlamās blakusparādības	Pārtrauciet deksametazona lietošanu, līdz blakusparādība samazinās līdz ≤ 2 . pakāpei. Atsāciet ārstēšanu, lietojot par vienu devas līmeni mazāku devu nekā iepriekš.

Ja atveseļošanās no toksicitātes ir ilgāka par 14 dienām, tad deksametazonu atsāk lietot par vienu devas līmeni mazākā devā nekā iepriekšējā deva.

5. tabula. Deksametazona devas samazināšana

Devas līmenis	Vecums ≤ 75 gadi Deva (1.–8. cikls: 21 dienas cikla 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. diena ≥ 9 . cikls: 21 dienas cikla 1., 2., 8., 9. diena)	Vecums ≤ 75 gadi Deva (1.–8. cikls: 21 dienas cikla 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. diena ≥ 9 . cikls: 21 dienas cikla 1., 2., 8., 9. diena)
Sākuma deva	20 mg	10 mg
-1. devas līmenis	12 mg	6 mg
-2. devas līmenis	8 mg	4 mg

Deksametazona lietošana jāpārtrauc, ja ≤ 75 gadus vecs pacients nepanes 8 mg devu vai > 75 gadus vecs pacients nepanes 4 mg devu.

Ja pilnīgi pārtrauc kādas ārstēšanas shēmas sastāvdaļas lietošanu, par pārējo zāļu lietošanas turpināšanu lemj ārsts.

Pomalidomīds kombinācijā ar deksametazonu

Pomalidomīda ieteicamā sākuma deva ir 4 mg, ko lieto iekšķīgi vienu reizi dienā no 1. līdz 21. dienai katrā 28 dienu ciklā.

Deksametazona ieteicamā deva ir 40 mg, ko lieto iekšķīgi vienu reizi dienā katra 28 dienu cikla 1., 8., 15. un 22. dienā.

Ārstēšana ar pomalidomīdu kombinācijā ar deksametazonu jālieto līdz slimības progresēšanai, vai līdz rodas nepieņemama toksicitāte.

Pomalidomīda devas mainīšana vai lietošanas pārtraukšana

Norādījumi par pomalidomīda lietošanas pārtraukšanu vai devas samazināšanu saistībā ar nevēlamajām blakusparādībām sniegti 2. un 3. tabulā.

Deksametazona devas mainīšana vai lietošanas pārtraukšana

Norādījumi par deksametazona devas mainīšanu saistībā ar nevēlamajām blakusparādībām sniegti 4. tabulā. Norādījumi par deksametazona devas samazināšanu saistībā ar nevēlamajām blakusparādībām sniegti zemāk 6. tabulā. Taču par lietošanas pārtraukšanu/atsākšanu lemj ārsts, ņemot vērā informāciju spēkā esošajā zāļu aprakstā (ZA).

6. tabula. Deksametazona devas samazināšana

Devas līmenis	Vecums ≤ 75 gadi Katra 28 dienu cikla 1., 8., 15. un 22. diena	Vecums > 75 gadi Katra 28 dienu cikla 1., 8., 15. un 22. diena
Sākuma deva	40 mg	20 mg
-1. devas līmenis	20 mg	12 mg
-2. devas līmenis	10 mg	8 mg

Deksametazona lietošana jāpārtrauc, ja ≤ 75 gadus vecs pacients nepanes 10 mg devu vai > 75 gadus vecs pacients nepanes 8 mg devu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pomalidomīda devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pomalidomīds kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu

Pacientiem vecumā > 75 gadiem deksametazona sākuma deva ir:

- no 1. līdz 8. ciklam: 10 mg vienu reizi dienā katrā 21 dienas cikla 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. un 12. dienā;
- sākot no 9. cikla: 10 mg vienu reizi dienā katrā 21 dienas cikla 1., 2., 8. un 9. dienā.

Pomalidomīds kombinācijā ar deksametazonu

Pacientiem vecumā > 75 gadiem deksametazona sākuma deva ir:

- 20 mg vienu reizi dienā katrā 28 dienu cikla 1., 8., 15. un 22. dienā.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar kopējo bilirubīnu serumā > 1,5 x NAR (normas augšējā robeža) tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Aknu darbības traucējumiem ir neliela ietekme uz pomalidomīda farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, kas noteikti pēc *Child-Pugh* kritērijiem, pomalidomīda sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama. Tomēr pacienti ar aknu darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro, vai nerodas nevēlamas blakusparādības, un, ja nepieciešams, jāsamazina pomalidomīda deva vai jāpārtrauc tā lietošana.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem pomalidomīda devas pielāgošana nav nepieciešama. Hemodialīzes dienās pacientiem pomalidomīda deva jālieto pēc hemodialīzes.

Pediātriskā populācija

Pomalidomīds nav piemērots lietošanai bērniem vecumā no 0 līdz 17 gadiem multiplās mielomas indikācijas gadījumā.

Ārpus apstiprinātajām indikācijām pomalidomīds tika pētīts bērniem vecumā no 4 līdz 18 gadiem ar atkārtotu vai progresējošu smadzeņu audzēju, tomēr pētījumu rezultāti neļāva secināt, ka šādas lietošanas ieguvumi atsvēr riskus. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Pomalidomide Krka cietās kapsulas jālieto iekšķīgi katru dienu vienā un tajā pašā laikā. Kapsulas nedrīkst atvērt, salauzt vai sakošļāt (skatīt 6.6. apakšpunktu). Kapsulas jānorij veselas, ieteicams ar ūdeni, kopā ar uzturu vai bez tā. Ja pacients kādu dienu aizmirsis lietot pomalidomīda devu, viņam jālieto parastā parakstītā deva paredzētā laikā nākamajā dienā. Pacienti nedrīkst pielāgot devu, lai aizvietotu iepriekšējās dienās izlaistu devu.

Pomalidomīda kapsulas nedrīkst izspiest caur blistera folijai, jo tas var izraisīt kapsulas bojājumu. Kapsula jāizņem no iepakojuma, noņemot folijas pārklājumu no atdalītas blistera šūnas.

4.3. Kontrindikācijas

- Grūtniecība.
- Sievietes ar reproduktīvo potenciālu, ja vien nav izpildīti visi grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Vīriešu dzimuma pacienti, kuri nespēj izpildīt vai ievērot nepieciešamos kontracepcijas pasākumus (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Teratogenitāte

Tā kā paredzama teratogēna iedarbība, pomalidomīdu grūtniecības laikā nedrīkst lietot. Pomalidomīds ir strukturāli līdzīgs talidomīdam. Talidomīds ir zināma cilvēkam teratogēna viela, kas izraisa smagus dzīvībai bīstamus iedzimtus defektus. Konstatēts, ka pomalidomīds ir teratogēns gan žurkām, gan trušiem, ja to lieto organoģenēzes laikā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Visiem pacientiem ir jāievēro grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi, ja vien nav pārliecinošu pierādījumu par to, ka pacientei nav reproduktīvā potenciāla.

Kritēriji, kas norāda uz reproduktīvā potenciāla trūkumu sievietēm

Uzskata, kas sieviešu dzimuma pacientei vai vīriešu dzimuma pacienta partnerei nav reproduktīvā potenciāla, ja viņa atbilst vismaz vienam no šādiem kritērijiem:

- vecums ≥ 50 gadi un dabīga amenoreja ≥ 1 gadu (amenoreja, kas radusies vēža ārstēšanas rezultātā vai bērna barošanas ar krūti periodā, neizslēdz reproduktīvo potenciālu);
- ginekologa apstiprināta priekšlaicīga olnīcu mazspēja;
- anamnēzē bilaterāla salpingoovarektomija vai histerektomija;
- XY genotips, Tērnera sindroms, dzemdes aģenēze.

Norādījumi

Sievietei ar reproduktīvo potenciālu pomalidomīds ir kontrindicēts, ja vien viņa neatbilst visiem šādiem kritērijiem:

- viņa izprot paredzamo teratogēno risku vēl nedzimušajam bērnam;
- viņa izprot efektīvas kontracepcijas nepieciešamību, lietojot to bez pārtraukuma vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas, visu ārstēšanās laiku un vismaz 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām;
- pat tad, ja sievietei ar reproduktīvo potenciālu ir amenoreja, viņai jāievēro visi ieteikumi par efektīvu kontracepciju;
- viņai jābūt spējīgai ievērot efektīvas kontracepcijas pasākumus;
- viņa ir informēta un izprot grūtniecības iespējamās sekas un nepieciešamību nekavējoties konsultēties ar ārstu grūtniecības iestāšanās riska gadījumā;
- viņa izprot nepieciešamību uzsākt ārstēšanos ar pomalidomīdu tiklīdz saņem negatīvu grūtniecības testa rezultātu;

- viņa izprot nepieciešamību un piekrīt veikt grūtniecības noteikšanas testus vismaz ik pēc 4 nedēļām, izņemot gadījumus, kad ir apstiprināta olvadu sterilizācija;
- viņa apliecina, ka izprot ar pomalidomīda lietošanu saistīto bīstamību un nepieciešamo piesardzību.

Ārstam, kas paraksta šīs zāles sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, ir jānodrošina, ka:

- paciente ievēro grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumus, tajā skaitā jāapstiprina, ka pacientei ir atbilstošs izpratnes līmenis;
- paciente piekrīt iepriekš minētajiem nosacījumiem.

Farmakokinētikas dati par vīriešu dzimuma pacientiem, kuri lieto pomalidomīdu, liecina, ka ārstēšanas laikā cilvēka spermā ir pomalidomīds. Piesardzības nolūkā un, ņemot vērā tādas īpašas pacientu grupas ar iespējami pagarinātu eliminācijas laiku kā pacienti ar aknu darbības traucējumiem, visiem vīriešu dzimuma pacientiem, kuri lieto pomalidomīdu, jāatbilst šādiem nosacījumiem:

- viņš izprot paredzamo teratogēno risku, stājoties seksuālās attiecībās ar grūtnieci vai sievieti ar reproduktīvo potenciālu;
- viņš izprot prezervatīvu izmantošanas nepieciešamību, stājoties seksuālās attiecībās ar grūtnieci vai sievieti ar reproduktīvo potenciālu, kurai ir reproduktīvais potenciāls un kura nelieto efektīvu kontracepciju, visā ārstēšanās laikā, uz laiku pārtraucot lietot pomalidomīdu un 7 dienas pēc devas lietošanas pārtraukšanas un/vai ārstēšanās pārtraukšanas. Tas ietver vīriešus, kam veikta vazektomija, kuriem, stājoties seksuālās attiecībās ar grūtnieci vai sievieti ar reproduktīvo potenciālu, jālieto prezervatīvs, jo, pat ja nav spermatozoīdu, sēklas šķidrums joprojām var saturēt pomalidomīdu;
- viņš izprot, ka viņam nekavējoties jāinformē ārstējošais ārsts, ja viņa partnerei iestājas grūtniecība, kamēr viņš lieto pomalidomīdu vai 7 dienas pēc tam, kad viņš pārtraucis lietot pomalidomīdu, kā arī to, ka sievieti ir ieteicams nosūtīt pārbaudei un konsultācijai pie ārsta, kas ir specializējies vai pieredzējis teratoloģijā.

Kontracepcija

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ir jālieto vismaz viena efektīva kontracepcijas metode vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas, ārstēšanas laikā un vismaz 4 nedēļas pēc pomalidomīda terapijas, un pat devas lietošanas pārtraukšanas gadījumā, ja vien paciente neievēro absolūtu un ilgstošu atturēšanos no dzimumattiecībām, kas tiek apstiprināta katru mēnesi. Ja nav noteikta efektīva kontracepcija, paciente jānosūta pie attiecīgi apmācīta veselības aprūpes speciālista konsultācijai par kontracepcijas līdzekļiem, lai uzsāktu kontracepcijas līdzekļa lietošanu.

Turpmāk minētos var uzskatīt kā paraugus piemērotām kontracepcijas metodēm:

- implants;
- levonorgestrelu izdaloša intrauterīna sistēma;
- medroksiprogesterona acetāta depo injekcijas;
- olvada sterilizācija;
- dzimumattiecības tikai ar partneri, kam veikta vazektomija; vazektomijai jābūt apstiprinātai ar divām negatīvām spermas analīzēm;
- ovulāciju inhibējošas tabletes, kas satur tikai progesteronu (piem., dezogestrels).

Paaugstinātā venozās trombembolijas riska dēļ pacientiem ar multiplo mielomu, kuri lieto pomalidomīdu un deksametazonu, kombinētie perorālie kontracepcijas līdzekļi nav ieteicami (skatīt arī 4.5. apakšpunktu). Ja paciente pašlaik lieto kombinētus perorālos kontracepcijas līdzekļus, viņai ir jāizvēlas tikai viena efektīva kontracepcijas metode no augstāk minētajām. Venozās trombembolijas risks saglabājas 4–6 nedēļas pēc kombinētas perorālās kontracepcijas lietošanas pārtraukšanas. Vienlaicīgas ārstēšanas ar deksametazonu laikā steroīdo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte var būt samazināta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Implanti un levonorgestrelu izdalošas intrauterīnas sistēmas ir saistītas ar paaugstinātu infekcijas risku to ievadīšanas laikā un neregulāru asiņošanu no maksts. Jāapsver profilaktiska antibiotiku lietošana,

īpaši pacientēm ar neitropēniju.

Varu izdalošas intrauterīnas sistēmas nav ieteicams ievietot sakarā ar potenciālu infekcijas risku to ievadīšanas laikā un asiņu zudumu menstruāciju laikā, kas var apdraudēt pacientes ar smagu neitropēniju vai smagu trombocitopēniju.

Grūtniecības tests

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu saskaņā ar vietējo praksi jāveic medicīniski kontrolēti grūtniecības testi ar minimālo jutību 25 mSV/ml, kā norādīts zemāk. Šī prasība attiecas uz visām sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras ievēro absolūtu un ilgstošu atturēšanos no dzimumattiecībām. Ideālā gadījumā grūtniecības testam, receptes un zāļu izsniegšanai jānotiek vienā un tajā pašā dienā. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pomalidomīds jāizsniedz 7 dienu laikā pēc tā parakstīšanas.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas

Konsultācijas laikā, kad tiek parakstīts pomalidomīds vai 3 dienas pirms tās, ja paciente pēdējās 4 nedēļas ir lietojusi efektīvus kontracepcijas līdzekļus, ir jāveic medicīniski kontrolēts grūtniecības tests. Testam jāapliecina, ka, uzsākot ārstēšanu ar pomalidomīdu, pacientei nav iestājusies grūtniecība.

Pārbaudes ārstēšanas laikā un ārstēšanas beigās

Medicīniski kontrolēts grūtniecības tests jāveic vismaz ik pēc 4 nedēļām, ieskaitot vismaz 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām, izņemot gadījumus, kad ir apstiprināta olvadu sterilizācija. Šis grūtniecības tests jāveic ārsta apmeklējuma dienā, kad tiek parakstītas zāles, vai 3 dienas pirms tās.

Papildu piesardzības pasākumi

Pacienti jāinformē, ka nekādā gadījumā nedrīkst šīs zāles nodot citai personai un ka visas neizlietotas kapsulas pēc ārstēšanas beigām jāatdod atpakaļ farmaceitam.

Pacienti nedrīkst būt asins, sēklas un spermas donori ārstēšanas laikā (tajā skaitā devas lietošanas pārtraukumos) un vismaz 7 dienas pēc pomalidomīda lietošanas pārtraukšanas.

Rīkojoties ar blisteri vai kapsulu, veselības aprūpes speciālistiem un aprūpētājiem jāvalkā vienreizējas lietošanas cimdus. Grūtnieces vai sievietes, kurām ir aizdomas, ka viņām varētu būt grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar blisteri vai kapsulu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Izglītojošie materiāli, parakstīšanas un izsniegšanas ierobežojumi

Lai palīdzētu pacientiem izvairīties no pomalidomīda iedarbības uz augli, reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošinās veselības aprūpes speciālistus ar izglītojošiem materiāliem, lai papildus brīdinātu par paredzamo pomalidomīda teratogenitāti, sniegtu ieteikumus par kontracepciju pirms ārstēšanas uzsākšanas un nodrošinātu izpratni par grūtniecības testu nepieciešamību. Ārstam, kas paraksta šīs zāles, jāsniedz pacientam informācija par paredzamo teratogēno risku un stingrajiem grūtniecības nepieļaušanas pasākumiem, kas aprakstīti grūtniecības nepieļaušanas programmā, un jāizsniedz pacientam atbilstoša izglītojoša brošūra, pacienta karte un/vai līdzvērtīgs līdzeklis, kas saskaņots ar katras valsts kompetento iestādi. Sadarbībā ar katras valsts kompetento iestādi ir ieviesta kontrolētas piekļuves programma, kas ietver pacienta kartītes un/vai līdzvērtīga līdzekļa izmantošanu parakstīšanas un/vai izsniegšanas kontrolei, kā arī informācijas apkopošanu par indikāciju, lai valstī kontrolētu nereglamentētu lietošanu (*off-label use*). Ideālā gadījumā grūtniecības testam, receptes un zāļu izsniegšanai jānotiek vienā un tajā pašā dienā. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pomalidomīds jāizsniedz 7 dienu laikā pēc tā parakstīšanas, ja medicīniski kontrolēta grūtniecības testa rezultāts ir negatīvs. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu zāles drīkst parakstīt maksimālajam ārstēšanas ilgumam 4 nedēļas saskaņā ar apstiprināto indikāciju dozēšanas shēmām (skatīt 4.2. apakšpunktu), bet visiem pārējiem pacientiem – maksimālajam ārstēšanas ilgumam 12 nedēļas.

Hematoloģiski notikumi

Visbiežāk ziņotā 3. vai 4. pakāpes hematoloģiska blakusparādība pacientiem ar recidivējošu/grūti ārstējamu multiplo mielomu bija neitropēnija, tad anēmija un trombocitopēnija. Pacienti jānovēro, vai viņiem nerodas hematoloģiskas blakusparādības, īpaši neitropēnija. Pacienti jāiesaka nekavējoties ziņot par drudža epizodēm. Ārstiem jāvēro, vai pacientiem nerodas asiņošanas pazīmes, tajā skaitā deguna asiņošana, īpaši, vienlaicīgi lietojot citas zāles, par kurām zināms, ka tās paaugstina asiņošanas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu). Uzsākot ārstēšanu, pirmajās 8 nedēļās vienu reizi nedēļā un pēc tam vienu reizi mēnesī jākontrolē pilna asins aina. Iespējams, ka būs jāmaina deva (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem var būt nepieciešama asins preparātu un/vai augšanas faktoru lietošana.

Trombemboliski notikumi

Pacientiem, lietojot pomalidomīdu vai nu kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu, vai kombinācijā ar deksametazonu, attīstījās venozi trombemboliski notikumi (galvenokārt dziļo vēnu tromboze un plaušu embolija) un artēriju trombotiski notikumi (miokarda infarkts un cerebrovaskulārs notikums) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar zināmiem trombembolijas riska faktoriem, tajā skaitā agrāk bijušu trombozi, rūpīgi jānovēro. Jāveic pasākumi, lai mēģinātu mazināt visus novērstamos riska faktorus (piemēram, smēķēšanu, hipertensiju un hiperlipidēmiju). Pacientiem un ārstiem ieteicams pievērst uzmanību trombembolijas simptomiem un pazīmēm. Pacientiem jāiesaka meklēt medicīnisko palīdzību, ja viņiem attīstās tādi simptomi kā elpas trūkums, sāpes krūtīs, rokas vai kājas pietūkums. Ieteicama antikoagulantu terapija (ja tas nav kontrindicēts) (piemēram, ar acetilsalicilskābi, varfarīnu, heparīnu vai klopidoģrelu), īpaši pacientiem ar papildu trombozes riska faktoriem. Lēmums uzsākt profilaktisku līdzekļu lietošanu jāpieņem pēc rūpīgas katra pacienta riska pamatfaktoru izvērtēšanas. Klīniskajos pētījumos pacienti profilaktiski saņēma acetilsalicilskābi vai citu antitrombotisku terapiju. Eritropoētisko līdzekļu lietošana ir saistīta ar trombotisku notikumu, tajā skaitā trombembolijas, risku. Tāpēc eritropoētiski līdzekļi, kā arī citas zāles, kas var paaugstināt trombembolisku notikumu risku, jālieto piesardzīgi.

Vairogdziedzera darbības traucējumi

Ziņots par hipotireozes gadījumiem. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicama optimāla vairogdziedzera darbību ietekmējošu blakusslimību kontrole. Sākumā un pēc tam ieteicams pastāvīgi kontrolēt vairogdziedzera darbību.

Perifēriskā neiropātija

Pomalidomīda klīniskajos pētījumos neiekļāva pacientus ar esošu ≥ 2 . pakāpes perifērisku neiropātiju. Apsverot šādu pacientu ārstēšanu ar pomalidomīdu, jāievēro pienācīga piesardzība.

Nozīmīgi sirdsdarbības traucējumi

Pomalidomīda klīniskajos pētījumos neiekļāva pacientus ar nozīmīgiem sirdsdarbības traucējumiem (sastrēguma sirds mazspēja [atbilstoši Ņujorkas Sirds slimību asociācijas klasifikācijai – III vai IV klase]; miokarda infarkts 12 mēnešu laikā kopš pētījuma sākuma; nestabila vai vāji kontrolēta stenokardija). Ziņots par sirdsdarbības traucējumiem, ieskaitot sastrēguma sirds mazspēju, plaušu tūsku un priekškambaru mirdzēšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu), galvenokārt pacientiem ar iepriekš esošu sirds slimību vai sirds slimību riska faktoriem. Apsverot šādu pacientu ārstēšanu ar pomalidomīdu, jāievēro pienācīga piesardzība, ieskaitot sirdsdarbības traucējumu pazīmju un simptomu regulāru kontroli.

Audzēja sabrukšanas sindroms

Pacienti ar visaugstāko audzēja slodzi pirms terapijas uzsākšanas ir pakļauti audzēja sabrukšanas sindroma riskam. Šie pacienti rūpīgi jānovēro un jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi.

Otrs primārs ļaundabīgs audzējs

Pacientiem, kas saņem pomalidomīdu, ziņots par otru primāru ļaundabīgu audzēju, piemēram, nemelanomas ādas vēzi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstiem pirms ārstēšanas un tās laikā rūpīgi jānovērtē pacienti, izmantojot vēža standarta skrīningu, lai noteiktu otra primārā ļaundabīgā audzēja parādīšanos, un uzsāktu atbilstošu ārstēšanu.

Alerģiskas reakcijas un smagas ādas reakcijas

Lietojot pomalidomīdu, ziņots par angioedēmu, anafilaktisku reakciju un smagām dermatoloģiskām reakcijām, ieskaitot *SJS*, *TEN* un *DRESS* (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstam, kas paraksta šīs zāles, jāinformē pacienti par šo reakciju pazīmēm un simptomiem un to, ka nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja attīstās šie simptomi. Pomalidomīda lietošana jāpārtrauc eksfoliatīvu vai bullozu izsitumu gadījumā vai ja ir aizdomas par *SJS*, *TEN* vai *DRESS*, un zāļu lietošanu nedrīkst atsākt pēc šo reakciju izzušanas. Pacientus, kuriem agrāk saistībā ar talidomīdu vai lenalidomīdu bijušas nopietnas alerģiskas reakcijas, klīniskajos pētījumos neiekļāva. Tādiem pacientiem var būt augstāks paaugstinātas jutības reakciju risks, tāpēc pomalidomīdu lietot nedrīkst. Pomalidomīda lietošanas pārtraukšana uz laiku vai pilnīgi jāapsver pacientiem ar 2.–3. pakāpes ādas izsitumiem. Angioedēmas un anafilaktiskas reakcijas gadījumā pomalidomīda lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc.

Reibonis un apjukums

Lietojot pomalidomīdu, ziņots par reiboni un apjukuma stāvokli. Pacientiem jāizvairās no situācijām, kurās reibonis vai apjukums var radīt problēmas, un viņi nedrīkst lietot citas zāles, kas var izraisīt reiboni vai apjukumu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)

Pēc pomalidomīda lietošanas novēroti IPS un saistīti notikumi, ieskaitot pneimonīta gadījumus. Lai izslēgtu IPS, rūpīgi jāizvērtē pacienti, kuriem sākas akūti plaušu simptomi vai kuriem tie neizskaidrojami pasliktinās. Šo simptomu izmeklēšanas laikā pomalidomīda lietošana ir jāpārtrauc un, ja IPS apstiprinās, jāsāk piemērota terapija. Pomalidomīda lietošanu var atsākt tikai pēc rūpīgas ieguvumu un riska izvērtēšanas.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem, kurus ārstē ar pomalidomīdu, novērots izteikti paaugstināts alanīna aminotransferāzes un bilirubīna līmenis (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir bijuši arī hepatīta gadījumi, kuru dēļ bija jāpārtrauc pomalidomīda lietošana. Pirmajos 6 pomalidomīda lietošanas mēnešos un pēc tam atbilstoši klīniskajām indikācijām ieteicams regulāri kontrolēt aknu darbību.

Infekcijas

Pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar B hepatīta vīrusu (HBV) un pomalidomīdu lietoja kombinācijā ar deksametazonu, reti ziņots par B hepatīta reaktivāciju. Daži no šiem gadījumiem ir progresējuši līdz akūtai aknu mazspējai, kādēļ pomalidomīda lietošana ir pārtraukta. Pirms uzsākt ārstēšanu ar pomalidomīdu, jānosaka B hepatīta vīrusa statuss. Pacientiem, kuriem HBV infekcijas tests ir pozitīvs, ir ieteicama konsultācija ar ārstu, kuram ir pieredze B hepatīta ārstēšanā. Pacientiem, kas iepriekš ir bijuši inficēti ar HBV, ieskaitot pacientus, kas ir anti-HBc pozitīvi, bet HbsAg negatīvi, pomalidomīds kombinācijā ar deksametazonu jālieto piesardzīgi. Šiem pacientiem visas terapijas laikā rūpīgi jākontrolē aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Lietojot pomalidomīdu, ir ziņots par progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas gadījumiem, tajā skaitā letāliem. Par PML tika ziņots no vairākiem mēnešiem līdz vairākiem gadiem pēc pomalidomīda

terapijas uzsākšanas. Par šādiem gadījumiem galvenokārt ziņots pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja deksametazonu vai iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu ar citu imūnsupresīvu ķīmijterapiju. Ārstiem regulāri jākontrolē pacienti un jāapsver PML diferenciāldiagnostikā, ja pacientam ir jaunas vai kļūst smagākas neiroloģiskās, kognitīvās vai uzvedības pazīmes vai simptomi. Pacienti arī jāiesaka informēt savu partneri vai aprūpētāju par saņemto ārstēšanu, jo viņi var pamanīt simptomus, ko pacients neapzinās.

PML novērtējumam jāpamatojas uz neiroloģisku izmeklēšanu, galvas smadzeņu magnētiskās rezonanses attēldiagnostiku un cerebrospinālā šķidruma analīzi, lai noteiktu Džona Kaningema vīrusa (*John-Cunningham virus, JCV*) DNS, izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR) vai veicot galvas smadzeņu biopsiju, lai testētu *JCV*. Negatīvs *JCV* PĶR rezultāts neizslēdz PML. Ja alternatīvu diagnozi nevar noteikt, var būt nepieciešama papildu novērošana un novērtēšana.

Ja ir aizdomas par PML, turpmāka šo zāļu lietošana ir jāpārtrauc līdz ir izslēgta PML. Ja PML ir apstiprināta, pomalidomīda lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Nātrijs

Pomalidomide Krka satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Izomalts

Pomalidomide Krka satur izomaltu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pomalidomīda ietekme uz citām zālēm

Pomalidomīdam nav paredzama klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība P450 izoenzīmu inhibīcijas vai indukcijas, vai transportētāju inhibīcijas dēļ, lietojot vienlaicīgi ar šo enzīmu vai transportētāju substrātiem. Šādas mijiedarbības iespējamība, tajā skaitā iespējamā pomalidomīda ietekme uz kombinēto perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku, nav klīniski vērtēta (skatīt 4.4. apakšpunktā “Teratogenitāte”).

Citu zāļu ietekme uz pomalidomīdu

Pomalidomīdu daļēji metabolizē CYP1A2 un CYP3A4/5. Tas ir arī P-glikoproteīna substrāts. Pomalidomīda vienlaicīga lietošana ar spēcīgo CYP3A4/5 un P-gp inhibitoru ketokonazolu vai spēcīgo CYP3A4/5 induktoru karbamazepīnu klīniski nozīmīgi neietekmēja pomalidomīda iedarbību. Spēcīgā CYP1A2 inhibitora fluvoksamīna vienlaicīga lietošana ar pomalidomīdu ketokonazola klātbūtnē pastiprināja pomalidomīda vidējo iedarbību par 107% ar 90% ticamības intervālu [91-124%], salīdzinot ar pomalidomīdu kopā ar ketokonazolu. Otrā pētījumā, lai izvērtētu atsevišķi lietota CYP1A2 inhibitora ietekmi uz metabolisma izmaiņām, fluvoksamīna viena paša lietošana kopā ar pomalidomīdu pastiprināja pomalidomīda vidējo iedarbību par 125% ar 90% ticamības intervālu [98%-157%], salīdzinot ar pomalidomīdu, lietotu vienu pašu. Ja spēcīgus CYP1A2 inhibitorus (piemēram, ciprofloksacīnu, enoksacīnu un fluvoksamīnu) lieto vienlaicīgi ar pomalidomīdu, pomalidomīda deva jāsamazina par 50%.

Deksametazons

Vairāku līdz 4 mg pomalidomīda devu un 20–40 mg deksametazona (vājš līdz vidēji stiprs vairāku CYP enzīmu, arī CYP3A induktors) vienlaicīga lietošana pacientiem ar multiplo mielomu neietekmēja pomalidomīda farmakokinētiku, salīdzinot ar viena paša pomalidomīda lietošanu.

Deksametazona ietekme uz varfarīnu nav zināma. Ārstēšanas laikā ieteicama rūpīga varfarīna koncentrācijas kontrole.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ja ārstēšanās laikā ar pomalidomīdu sievietei iestājas grūtniecība, ārstēšana jāpārtrauc un paciente jānosūta pārbaudei un konsultācijai pie ārsta, kas ir specializējies vai pieredzējis teratoloģijā. Ja ārstēšanas laikā ar pomalidomīdu vīriešu dzimuma pacienta partnerei iestājas grūtniecība, sievieti ieteicams nosūtīt pārbaudei un konsultācijai pie ārsta, kas ir specializējies vai pieredzējis teratoloģijā. Cilvēka spermā ir pomalidomīds. Piesardzības nolūkā visiem vīriešu dzimuma pacientiem, kuri lieto pomalidomīdu, ārstēšanas laikā, uz laiku pārtraucot lietot pomalidomīdu un 7 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas, stājoties seksuālās attiecībās ar grūtnieci vai partneri, kurai ir reproduktīvais potenciāls un kura nelieto kontracepcijas līdzekļus, jāizmanto prezervatīvi (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Ir paredzama pomalidomīda teratogēna iedarbība cilvēkiem. Pomalidomīds ir kontrindicēts grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, izņemot gadījumus, kad ir izpildīti visi grūtniecības nepieļaušanas nosacījumi (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pomalidomīds izdalās cilvēka pienā. Pēc ievadīšanas mātītei pomalidomīds konstatēts laktējošu žurku pienā. Tā kā zīdaiņiem, kurus baro ar krūti, iespējamās pomalidomīda izraisītas nevēlamās blakusparādības, lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt zāļu lietošanu jāpieņem, ņemot vērā bērna ieguvumu no barošanas ar krūti un sievietes ieguvumu no terapijas.

Fertilitāte

Dzīvniekiem pomalidomīds negatīvi ietekmēja fertilitāti un bija teratogēns. Pēc pomalidomīda ievadīšanas grūsnēm trušiem tas šķērsoja placentu un tika konstatēts augļa asinīs (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pomalidomīds maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Lietojot pomalidomīdu, ziņots par nogurumu, nomāktu apziņu, apjukumu un reiboni. Ja ir šādas izpausmes, tad pacienti jāinformē, ka ārstēšanas laikā ar pomalidomīdu viņi nedrīkst vadīt transportlīdzekli, apkalpot mehānismus un veikt bīstamus uzdevumus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pomalidomīds kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu

Visbiežāk ziņotie asins un limfātiskās sistēmas traucējumi bija neitropēnija (54,0%), trombocitopēnija (39,9%) un anēmija (32,0%). Citu visbiežāk ziņoto nevēlamo blakusparādību skaitā bija perifēriska sensorā neiropātija (48,2%), nogurums (38,8%), caureja (38,1%), aizcietējums (38,1%) un perifēriska tūska (36,3%). Visbiežāk ziņotās 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības bija asins un limfātiskās sistēmas traucējumi, ieskaitot neitropēniju (47,1%), trombocitopēniju (28,1%) un anēmiju (15,1%). Visbiežāk ziņotā nopietnā nevēlamā blakusparādība bija pneimonija (12,2%).

Citas ziņotās nopietnās nevēlamās blakusparādības ietvēra pireksiju (4,3%), apakšējo elpceļu infekciju (3,6%), gripu (3,6%) plaušu emboliju (3,2%), ātriju fibrilāciju (3,2%) un akūtu nieru bojājumu (2,9%).

Pomalidomīds kombinācijā ar deksametazonu

Klīniskajos pētījumos visbiežāk ziņotās blakusparādības bija asins un limfātiskās sistēmas traucējumi, tajā skaitā anēmija (45,7%), neitropēnija (45,3%) un trombocitopēnija (27%); vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā, tajā skaitā nogurums (28,3%), pireksija (21%) un perifēra tūska (13%); kā arī infekcijas un infestācijas, tajā skaitā pneimonija (10,7%). Par perifēriskās neiropātijas blakusparādībām ziņots 12,3% pacientu, un venozas embolijas vai trombotiskiem notikumiem (VTN) ziņots 3,3% pacientu. Visbiežāk ziņotās 3. vai 4. pakāpes blakusparādības bija asins un limfātiskās sistēmas traucējumi, tajā skaitā neitropēnija (41,7%), anēmija (27%) un trombocitopēnija (20,7%); infekcijas un infestācijas, tajā skaitā pneimonija (9%); un vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā, tajā skaitā nogurums (4,7%), pireksija (3%) un perifēra tūska (1,3%). Visbiežāk ziņotā nopietnā blakusparādība bija pneimonija (9,3%). Citas ziņotās nopietnās blakusparādības ietvēra febrilo neitropēniju (4,0%), neitropēniju (2,0%), trombocitopēniju (1,7%) un VTN blakusparādības (1,7%).

Nevēlamās blakusparādības biežāk radās pomalidomīda pirmo 2 terapijas ciklu laikā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas ar pomalidomīdu kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu, pomalidomīdu kombinācijā ar deksametazonu ārstētiem pacientiem, kā arī nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas uzraudzības periodā, norādītas 7. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK) un visu nevēlamo blakusparādību un 3. vai 4. pakāpes nevēlamo blakusparādību biežumam.

Blakusparādību biežums definēts atbilstoši pašreizējām vadlīnijām kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

7. tabula. Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības periodā ziņotās nevēlamās blakusparādības (NBP)

Zāļu kombinācija	Pomalidomīds/ bortezomibs/deksametazons		Pomalidomīds/ deksametazons	
Orgānu sistēmu klasifikācija/vēlamais termins	Visas NBP	3.–4. pakāpes NBP	Visas NBP	3.–4. pakāpes NBP
Infekcijas un infestācijas				
Pneimonija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	-	-
Pneimonija (bakteriālas, vīrusu un sēnīšu infekcijas, ieskaitot oportūnistiskas infekcijas)	-	-	Ļoti bieži	Bieži
Bronhīts	Ļoti bieži	Bieži	Bieži	Bieži
Augšējo elpceļu infekcija	Ļoti bieži	Bieži	Bieži	Bieži
Augšējo elpceļu vīrusu infekcija	Ļoti bieži	-	-	-
Sepse	Bieži	Bieži	-	-
Septiskais šoks	Bieži	Bieži	-	-
Neitropēniska sepsē	-	-	Bieži	Bieži

<i>Clostridium difficile</i> ierosināts kolīts	Bieži	Bieži	-	-
Bronhopneimonija	-	-	Bieži	Bieži
Elpceļu infekcija	Bieži	Bieži	Bieži	Bieži
Apakšējo elpceļu infekcija	Bieži	Bieži	-	-
Plaušu infekcija	Bieži	Retāk	-	-
Gripa	Ļoti bieži	Bieži	-	-
Bronhiolīts	Bieži	Bieži	-	-
Urīnceļu infekcija	Ļoti bieži	Bieži	-	-
Nazofaringīts	-	-	Bieži	-
<i>Herpes zoster</i>	-	-	Bieži	Retāk
B hepatīta reaktivācija	-	-	Nav zināms*	Nav zināms*
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)				
Bazālo šūnu karcinoma	Bieži	Bieži	-	-
Ādas bazālo šūnu karcinoma	-	-	Retāk	Retāk
Ādas plakanšūnu karcinoma	-	-	Retāk	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
Neitropēnija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Trombocitopēnija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Leikopēnija	Ļoti bieži	Bieži	Ļoti bieži	Bieži
Anēmija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Febrilā neitropēnija	Bieži	Bieži	Bieži	Bieži
Limfopēnija	Bieži	Bieži	-	-
Pancitopēnija	-	-	Bieži*	Bieži*
Imūnās sistēmas traucējumi				
Angioedēma	-	-	Bieži*	Retāk*
Nātrene	-	-	Bieži*	Retāk*
Anafilaktiska reakcija	Nav zināms*	Nav zināms*	-	-
Norobežota orgāna transplantāta atgrūšana	Nav zināms*	-	-	-
Endokrīnās sistēmas traucējumi				
Hipotireoze	Retāk*	-	-	-

Vielmaiņas un uztures traucējumi				
Hipokaliēmija	Ļoti bieži	Bieži	-	-
Hiperglikēmija	Ļoti bieži	Bieži	-	-
Hipomagnīēmija	Bieži	Bieži	-	-
Hipokalciēmija	Bieži	Bieži	-	-
Hipofosfatēmija	Bieži	Bieži	-	-
Hiperkaliēmija	Bieži	Bieži	Bieži	Bieži
Hiperkalciēmija	Bieži	Bieži	-	-
Hiponatriēmija	-	-	Bieži	Bieži
Samazināta ēstgriba	-	-	Ļoti bieži	Retāk
Hiperurikēmija	-	-	Bieži*	Bieži*
Audzēja sabrukšanas sindroms	-	-	Retāk*	Retāk*
Psihiskie traucējumi				
Bezmiegs	Ļoti bieži	Bieži	-	-
Depresija	Bieži	Bieži	-	-
Apjukuma stāvoklis	-	-	Bieži	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi				
Perifēriska sensorā neiropātija	Ļoti bieži	Bieži	Bieži	Retāk
Reibonis	Ļoti bieži	Retāk	Bieži	Retāk
Trīce	Ļoti bieži	Retāk	Bieži	Retāk
Samāņas zudums	Bieži	Bieži	-	-
Perifēriska sensori motora neiropātija	Bieži	Bieži	-	-
Parestēzija	Bieži	-	-	-
Disgeizija	Bieži	-	-	-
Nomākta apziņa	-	-	Bieži	Bieži
Intrakraniāla asiņošana	-	-	Bieži*	Retāk*
Cerebrovaskulārs notikums	-	-	Retāk*	Retāk*
Acu bojājumi				
Katarakta	Bieži	Bieži	-	-

Ausu un labirinta bojājumi				
Vertigo	-	-	Bieži	Bieži
Sirds funkcijas traucējumi				
Ātriju fibrilācija	Ļoti bieži	Bieži	Bieži*	Bieži*
Sirds mazspēja	-	-	Bieži*	Bieži*
Miokarda infarkts	-	-	Bieži*	Retāk*
Asinsvadu sistēmas traucējumi				
Dziļo vēnu tromboze	Bieži	Retāk	Bieži	Retāk
Hipotensija	Bieži	Bieži	-	-
Hipertensija	Bieži	Bieži	-	-
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				
Aizdusa	Ļoti bieži	Bieži	Ļoti bieži	Bieži
Klepus	Ļoti bieži	-	Ļoti bieži	Retāk
Plaušu embolija	Bieži	Bieži	Bieži	Retāk
Deguna asiņošana	-	-	Bieži*	Retāk*
Intersticiāla plaušu slimība	-	-	Bieži*	Retāk*
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi				
Caureja	Ļoti bieži	Bieži	Ļoti bieži	Bieži
Vemšana	Ļoti bieži	Bieži	Bieži	Bieži
Slikta dūša	Ļoti bieži	Bieži	Ļoti bieži	Retāk
Aizcietējums	Ļoti bieži	Bieži	Ļoti bieži	Bieži
Sāpes vēderā	Ļoti bieži	Bieži	-	-
Sāpes vēdera augšdaļā	Bieži	Retāk	-	-
Stomatīts	Bieži	Retāk	-	-
Sausa mute	Bieži	-	-	-
Vēdera uzpūšanās	Bieži	Retāk	-	-
Kuņģa un zarnu trakta asiņošana	-	-	Bieži	Retāk
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi				
Hiperbilirubinēmija	-	-	Retāk	Retāk
Hepatīts	-	-	Retāk*	-

Ādas un zemādas audu bojājumi				
Izsitumi	Ļoti bieži	Bieži	Bieži	Bieži
Nieze	-	-	Bieži	-
Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem	-	-	Nav zināms*	Nav zināms*
Toksiska epidermas nekrolīze	-	-	Nav zināms*	Nav zināms*
Stīvensa–Džonsona sindroms	-	-	Nav zināms*	Nav zināms*
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				
Muskuļu vājums	Ļoti bieži	Bieži	-	-
Sāpes mugurā	Ļoti bieži	Bieži	-	-
Sāpes kaulos	Bieži	Retāk	Ļoti bieži	Bieži
Muskuļu spazmas	Ļoti bieži	-	Ļoti bieži	Retāk
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				
Akūts nieru bojājums	Bieži	Bieži	-	-
Hronisks nieru bojājums	Bieži	Bieži	-	-
Urīna aizture	Bieži	Bieži	Bieži	Retāk
Nieru mazspēja	-	-	Bieži	Bieži
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				
Sāpes iegurnī			Bieži	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā				
Nogurums	Ļoti bieži	Bieži	Ļoti bieži	Bieži
Pireksija	Ļoti bieži	Bieži	Ļoti bieži	Bieži
Perifēra tūska	Ļoti bieži	Bieži	Ļoti bieži	Bieži
Nekardiālas sāpes krūškurvī	Bieži	Bieži	-	-
Tūska	Bieži	Bieži	-	-
Izmeklējumi				
Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis	Bieži	Bieži	Bieži	Bieži
Ķermeņa masas samazināšanās	Bieži	Bieži	-	-
Samazināts neitrofilo leikocītu skaits	-	-	Bieži	Bieži

Samazināts leukocītu skaits	-	-	Bieži	Bieži
Samazināts trombocītu skaits	-	-	Bieži	Bieži
Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs	-	-	Bieži	Retāk*
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas				
Kritieni	Bieži	Bieži	-	-

*Ziņots, lietojot zāles pēcreģistrācijas uzraudzības periodā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Šajā apakšpunktā norādītais nevēlamo blakusparādību biežums iegūts no klīniskajiem pētījumiem, kuros pacienti saņēma pomalidomīdu kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu (Pom+Btz+Dex) vai kombinācijā ar deksametazonu (Pom+Dex).

Teratogenitāte

Pomalidomīds ir strukturāli līdzīgs talidomīdam. Talidomīds ir zināma cilvēkam teratogēna aktīvā viela, kas izraisa smagus, dzīvībai bīstamus iedzimtus defektus. Konstatēts, ka pomalidomīds ir teratogēns gan žurkām, gan trušiem, ja to lieto organoģenēzes laikā (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu). Ja pomalidomīdu lieto grūtniecības laikā, paredzama pomalidomīda teratogēna iedarbība cilvēkiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neitropēnija un trombocitopēnija

Neitropēnija radās līdz 54,0% (Pom+Btz+Dex) pacientu (47,1% (Pom+Btz+Dex) 3. vai 4. pakāpes). Neitropēnijas dēļ pomalidomīda lietošana bija jāpārtrauc 0,7% pacientu, un tā reti bija nopietna.

Par febrilo neitropēniju (FN) ziņots 3,2% (Pom+Btz+Dex) pacientu un 6,7% (Pom+Dex) pacientu, un tā bija nopietna 1,8% (Pom+Btz+Dex) pacientu un 4,0% (Pom+Dex) pacientu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Trombocitopēnija radās 39,9% (Pom+Btz+Dex) pacientu un 27,0% (Pom+Dex) pacientu. 3. un 4. pakāpes trombocitopēnija bija 28,1% (Pom+Btz+Dex) pacientu un 20,7% (Pom+Dex) pacientu, pomalidomīda lietošana bija jāpārtrauc 0,7% (Pom+Btz+Dex) pacientu un 0,7% (Pom+Dex) pacientu, un tā bija nopietna 0,7% (Pom + Btz + Dex) un 1,7% (Pom+Dex) pacientu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Neitropēnija un trombocitopēnija biežāk radās ārstēšanas ar pomalidomīdu pirmo 2 ciklu laikā, gan lietojot to kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu, gan kombinācijā ar deksametazonu.

Infekcija

Visbiežākā nehematoloģiskā toksicitāte bija infekcija

Infekcija radās 83,1% (Pom+Btz+Dex) pacientu un 55,0% (Pom+Dex) pacientu (34,9% (Pom+Btz+Dex) un 24,0% (Pom+Dex) 3. vai 4. pakāpes). Infekcijas, kas radās visbiežāk, bija augšējo elpceļu infekcijas un pneimonija. Infekcijas ar letālu iznākumu (5. pakāpe) radās 4,0% (Pom+Btz+Dex) pacientu un 2,7% (Pom+Dex) pacientu. Infekciju dēļ pomalidomīda lietošana bija jāpārtrauc 3,6% (Pom+Btz+Dex) pacientu un 2,0% (Pom+Dex) pacientu.

Trombembolijas notikumi

Klīniskajos pētījumos profilakses nolūkā visiem pacientiem bija obligāti jālieto acetilsalicilskābe (un citi antikoagulantī augsta riska pacientiem). Ieteicama antikoagulantu terapija (ja vien tā nav kontrindicēta) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Venozi trombemboliski notikumi (VTN) radās 12,2% (Pom+Btz+Dex) un 3,3% (Pom+Dex) pacientu (5,8% (Pom+Btz+Dex) un 1,3% (Pom + Dex) 3. vai 4. pakāpes). VTN kā nopietni tika ziņoti 4,7% (Pom+Btz+Dex) un 1,7% (Pom + Dex) pacientu; par blakusparādībām ar letālu iznākumu netika ziņots, un VTN bija saistīti ar pomalidomīda lietošanas pārtraukšanu līdz 2,2% (Pom+Btz+Dex) pacientu.

Perifēriskā neiropātija – pomalidomīds kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu

Klīniskajos pētījumos neiekļāva pacientus ar ≥ 2 . pakāpes perifērisku neiropātiju ar sāpēm 14 dienās pirms randomizācijas. Perifēriskā neiropātija radās 55,4% pacientu (10,8% 3. pakāpes; 0,7% 4. pakāpes). Atbilstoši iedarbībai koriģētie rādītāji bija salīdzināmi visās ārstēšanas grupās. Aptuveni 30% pacientu, kuriem radās perifēriskā neiropātija, neiropātija bija anamnēzē, uzsākot ārstēšanu. Perifēriskās neiropātijas dēļ bortezomiba lietošana bija jāpārtrauc attiecīgi aptuveni 14,4% pacientu, pomalidomīda lietošana – 1,8% pacientu un deksametazona lietošana – 1,8% pacientu Pom + Btz + Dex grupā un 8,9% pacientu Btz + Dex grupā.

Perifēriskā neiropātija – pomalidomīds kombinācijā ar deksametazonu

Klīniskajos pētījumos neiekļāva pacientus ar ≥ 2 . pakāpes perifērisku neiropātiju. Perifēriskā neiropātija radās 12,3% pacientu (1,0% 3. vai 4. pakāpes). Nevienā gadījumā netika ziņots par perifērisko neiropātiju kā nopietnu blakusparādību, un perifēriskās neiropātijas dēļ devas lietošana bija jāpārtrauc 0,3% pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Asiņošana

Lietojot pomalidomīdu, īpaši pacientiem ar tādiem riska faktoriem kā vienlaicīgi lietotas zāles, kas palielina noslieci uz asiņošanu, ziņots par hemorāģiskiem traucējumiem. Hemorāģiski notikumi ietvēra deguna asiņošanu, intrakraniālu asiņošanu un kuņģa-zarnu trakta asiņošanu.

Alerģiskas reakcijas un smagas ādas reakcijas

Lietojot pomalidomīdu, ziņots par angioedēmu, anafilaktisku reakciju un smagām ādas reakcijām, tajā skaitā SJS, TEN un DRESS. Pacienti, kuriem anamnēzē saistībā ar lenalidomīdu vai talidomīdu ir bijuši smagi izsitumi, nedrīkst saņemt pomalidomīdu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Blakusparādības, par kurām ziņots pediātriskiem pacientiem (vecumā no 4 līdz 18 gadiem) ar atkārtotiem vai progresējošiem smadzeņu audzējiem, atbilda zināmajam pomalidomīda drošuma profilam pieaugušiem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pētot pomalidomīda vienas 50 mg devas lietošanu veseliem brīvprātīgajiem, netika ziņots par nopietnām ar pārdozēšanu saistītām nevēlamām blakusparādībām. Pētot 10 mg devas lietošanu vienu reizi dienā pacientiem ar multiplo mielomu, netika ziņots par nopietnām ar pārdozēšanu saistītām nevēlamām blakusparādībām. Devu ierobežojoša toksicitāte bija mielosupresija. Pētījumos atklāja, ka pomalidomīds tiek izvadīts ar hemodialīzi.

Pārdozēšanas gadījumā ieteicama atbalstoša aprūpe.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, citi imūnsupresanti, ATK kods: L04AX06

Darbības mehānisms

Pomalidomīdam ir tieša pretnielomas pretaudzēju darbība, imūnmodulējošas darbības, un tas nomāc stromas šūnu atbalstu multiplās mielomas audzēja šūnu augšanai. Precīzāk, pomalidomīds inhibē hematopoētisko audzēja šūnu proliferāciju un inducē to apoptozi. Turklāt pomalidomīds inhibē pret lenalidomīdu rezistentu multiplās mielomas šūnu rindu proliferāciju un sinerģē ar deksametazonu gan pret lenalidomīdu jutīgajās, gan pret lenalidomīdu rezistentajās šūnu rindās, lai inducētu audzēju šūnu apoptozi. Pomalidomīds uzlabo T šūnu- un dabīgo galētājšūnu (*natural killer*, NK) mediēto imunitāti un inhibē iekaisuma citokīnu veidošanos (piemēram, TNF- α un IL-6) monocītos. Pomalidomīds nomāc arī angiogēni, bloķējot endotēlija šūnu migrāciju un adhēziju.

Pomalidomīds tieši piesaistās proteīnam cereblonam (CRBN), kas ir E3 ligāzes kompleksa daļa, kas ietver proteīnu 1 (DDB1), kas piesaistās dezoksiribonukleīnskābes (DNS) bojājumiem, kulīnu 4 (CUL4) un kulīnu-1 regulētāju (Roc1), un šajā kompleksā var inhibēt automātisku CRBN ubikvitinēšanu. E3 ubikvitīna ligāzes ir atbildīgas par dažādu substrāta proteīnu poliubikvitinēšanu un var daļēji izskaidrot pleiotropo celulāro iedarbību, ko novēro ārstēšanā ar pomalidomīdu.

Pomalidomīda klātbūtnē *in vitro* tiek mērķēts uz substrāta proteīniem *Aiolos* un *Ikaros*, izraisot to ubikvitinēšanu un pēc tam noārdīšanos, kas izraisa tiešu citotoksisku un imūnmodulējošu iedarbību. Ārstēšana ar pomalidomīdu *in vivo* izraisīja *Ikaros* līmeņa pazemināšanos pacientiem ar recidivējošu un pret lenalidomīdu refraktāru multiplo mielomu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pomalidomīds kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu

Pomalidomīda kombinācijas ar bortezomibu un mazas devas deksametazonu (Pom+Btz+LD-Dex) efektivitāti un drošumu salīdzināja ar bortezomibu un mazas devas deksametazonu (Btz+LD-Dex) III fāzes daudzcentru, randomizētā, atklātā pētījumā (CC-4047-MM-007) agrāk ārstētiem pieaugušiem pacientiem ar multiplo mielomu, kuri iepriekš saņēma vismaz vienu ārstēšanas shēmu, ieskaitot lenalidomīdu, un kuriem pēdējās terapijas laikā vai pēc tās slimība ir progresējusi. Pavisam pētījumā iekļāva un randomizēja 559 pacientus: 281 Pom+Btz+LD-Dex grupā un 278 Btz+LD-Dex grupā. 54% pacientu bija vīrieši ar vispārējās populācijas vecuma mediānu 68 gadi (min., maks.: 27; 89 gadi). Aptuveni 70% pacientu slimība bija refraktāra pret lenalidomīdu (71,2% Pom+Btz+LD-Dex grupā, 68,7% Btz+LD-Dex grupā). Aptuveni 40% pacientu bija 1. recidīvs un aptuveni 73% pacientu kā iepriekšēju ārstēšanu saņēma bortezomibu.

Pacienti Pom+Btz+LD-Dex grupā no 1. līdz 14. dienai katrā 21 dienas ciklā iekšķīgi lietoja 4 mg pomalidomīda. Pacienti abās pētījuma grupās no 1. līdz 8. ciklam 21 dienas cikla 1., 4., 8. un 11. dienā un, sākot no 9. cikla, 21 dienas cikla 1. un 8. dienā lietoja bortezomibu (1,3 mg/m²/devā). Pacienti abās pētījuma grupās no 1. līdz 8. ciklam 21 dienas cikla 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. un 12. dienā un, sākot no 9. cikla, katra nākamā 21 dienas cikla 1., 2., 8. un 9. dienā lietoja mazas devas deksametazonu (20 mg/dienā [$\leq$ 75 gadus veci] vai 10 mg/dienā [$>$ 75 gadus veci]). Lai kontrolētu toksicitāti, ja nepieciešams, devas samazināja un ārstēšanu uz laiku pārtrauca vai izbeidza (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival* – PFS), ko atbilstoši Starptautiskās mielomas darba grupas (*International Myeloma Working Group* – IMWG) kritērijiem izvērtēja Neatkarīgā atbildes reakcijas novērtēšanas komiteja (*Independent Response Adjudication Committee* – IRAC), izmantojot datus par ārstēšanai paredzēto (*intention-to-treat* – ITT) populāciju. Pēc mediāni 15,9 mēnešu novērošanas PFS laika mediāna bija 11,20 mēneši (95% TI: 9,66; 13,73) Pom+Btz+LD-Dex grupā. Btz+LD-Dex grupā PFS laika mediāna bija 7,1 mēneši (95% TI: 5,88; 8,48).

Kopējās efektivitātes datu kopsavilkums sniegts 8. tabulā, kā datu apkopošanas datumu izmantojot 2017. gada 26. oktobri. Kaplana–Meijera (*Kaplan-Meier*) PFS līkne ITT populācijai ir norādīta 1. attēlā.

8. tabula. Kopējās efektivitātes datu kopsavilkums

	Pom+Btz+LD-Dex (N = 281)	Btz+LD-Dex (N = 278)
PFS (mēneši)		
Laika mediāna ^a (95% TI) ^b	11,20 (9,66; 13,73)	7,10 (5,88; 8,48)
RA ^c (95% TI), p vērtība ^d	0,61 (0,49; 0,77), < 0,0001	
ORR, n (%)	82,2%	50,0%
sCR	9 (3,2)	2 (0,7)
CR	35 (12,5)	9 (3,2)
VGPR	104 (37,0)	40 (14,4)
PR	83 (29,5)	88 (31,7)
OR (95% TI) ^e , p vērtība ^f	5,02 (3,35; 7,52), < 0,001	
DoR (mēneši)		
Laika mediāna ^a (95% TI) ^b	13,7 (10,94; 18,10)	10,94 (8,11; 14,78)
RA ^c (95% TI)	0,76 (0,56; 1,02)	

Btz = bortezomīds; TI = ticamības intervāls; CR = pilnīga atbildes reakcija; DoR = atbildes reakcijas ilgums; HR = riska attiecība; LD-Dex = mazas devas deksametazons; OR = izredžu attiecība; ORR = kopējās atbildes reakcijas rādītājs; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; POM = pomalidomīds; PR = daļēja atbildes reakcija; sCR = stingra pilnīga atbildes reakcija; VGPR = ļoti laba daļēja atbildes reakcija.

^a Mediāna pamatojas uz Kaplana–Meijera vērtējumu.

^b Mediānas 95% TI.

^c Pamatojoties uz Koksa (*Cox*) proporcionālo risku modeli

^d p vērtības pamatojas uz stratificēto *log rank* testu.

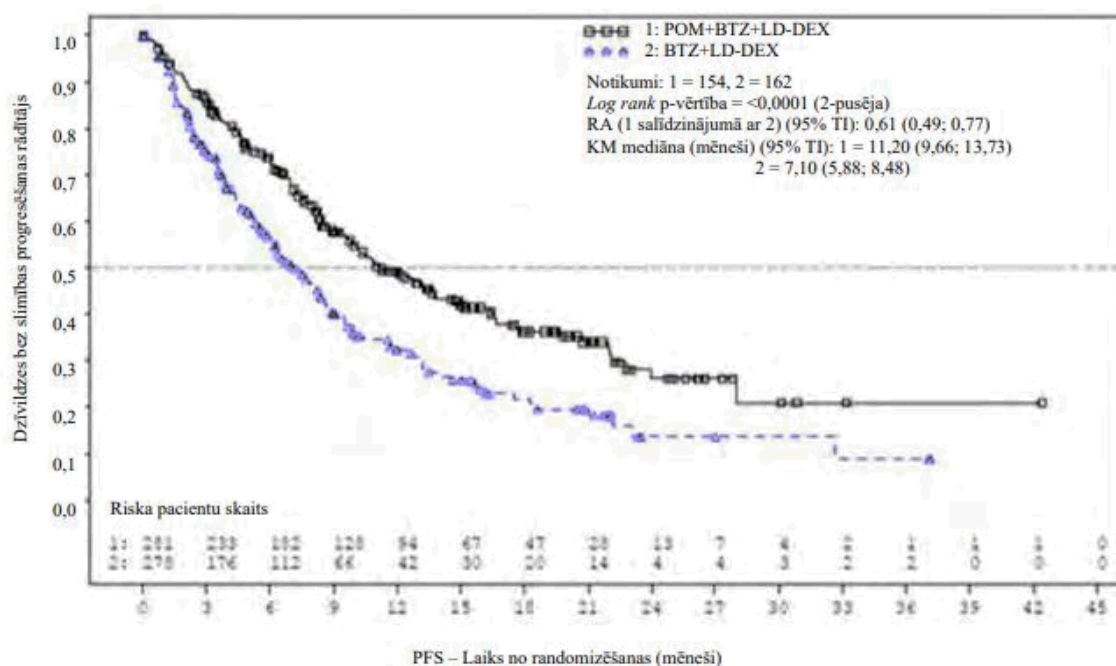
^e izredžu attiecība attiecas uz Pom+Btz+LD-Dex:Btz+LD-Dex.

^f p vērtības pamatojas uz CMH testu, stratificējot pēc vecuma (≤ 75 , salīdzinot ar > 75), iepriekšēju pretmielomas shēmu skaita (1, salīdzinot ar > 1) un bēta-2 mikroglobulīnu skrīninga brīdī ($< 3,5$ mg/l, salīdzinot ar $\geq 3,5$ mg/l, $\leq 5,5$ mg/l, salīdzinot ar $> 5,5$ mg/l).

Ārstēšanas ilguma mediāna bija 8,8 mēneši (12 ārstēšanas cikli) Pom + Btz + LD-Dex grupā un 4,9 mēneši (7 ārstēšanas cikli) Btz + LD-Dex grupā.

PFS pārkums bija izteiktāks pacientiem, kas saņēma tikai vienu iepriekšējas izvēlesu terapiju. Pacientiem, kuri saņēma 1 iepriekšējas izvēles pretmielomas terapiju, PFS laika mediāna bija 20,73 mēneši (95% TI: 15,11; 27,99) Pom + Btz + LD-Dex grupā un 11,63 mēneši (95% TI: 7,52; 15,74) Btz + LD-Dex grupā. Riska pazemināšanos par 46% novēroja ārstējot ar Pom + Btz + LD-Dex (RA = 0,54, 95% TI: 0,36; 0,82).

1. attēls. IRAC atbildes reakcijas pārskatā noteiktā dzīvildze bez slimības progresēšanas atbilstoši IMWG kritērijiem (stratificēts log rank tests) (ITT populācija)



Dati apkopoti: 2017. gada 26. oktobrī

Atbilstoši kopējās dzīvildzes (*overall survival* – OS) galīgai analīzei, izmantojot kā datu apkopošanas datumu 2022. gada 13. maiju (novērošanas perioda mediāna 64,5 mēneši), OS laika mediāna pēc Kaplana-Meijera (*Kaplan-Meier*) vērtējuma bija 35,6 mēneši Pom+BTz+LD-Dex grupā un 31,6 mēneši Btz+LD-Dex grupā; RA = 0,94, 95% TI: -0,77; 1,15 ar kopējo notikumu rādītāju 70,0%. OS analīze netika pielāgota, lai ņemtu vērā turpmākās saņemtās terapijas.

Pomalidomīds kombinācijā ar deksametazonu

Pomalidomīda kombinācijas ar deksametazonu efektivitāte un drošums tika novērtēti III fāzes daudzcentru, randomizētā, atklātā pētījumā (CC-4047-MM-003), kurā salīdzināja pomalidomīda plus mazas deksametazona devas terapiju (Pom+LD-Dex) ar viena paša deksametazona lielas devas terapiju (HD-Dex) agrāk ārstētiem pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu, kuri iepriekš saņēmuši vismaz divas ārstēšanas shēmas, tajā skaitā ar lenalidomīdu un bortezomību, un kuriem pēdējās terapijas laikā slimība progresējusi. Pavisam pētījumā iekļāva 455 pacientus: 302 Pom+LD-Dex grupā un 153 HD-Dex grupā. Lielākā daļa pacientu bija vīrieši (59%) un baltās rases (79%); vispārējās populācijas vecuma mediāna bija 64 gadi (min., maks.: 35, 87 gadi).

Pacienti Pom+LD-Dex grupā no 1. līdz 21. dienai katrā 28 dienu ciklā iekšķīgi lietoja 4 mg pomalidomīda. LD-Dex (40 mg) lietoja vienu reizi dienā 28 dienu cikla 1., 8., 15. un 22. dienā. HD-Dex grupā deksametazonu (40 mg) lietoja vienu reizi dienā no 1. līdz 4., no 9. līdz 12. un no 17 līdz 20. dienai 28 dienu ciklā. Pacienti vecumā > 75 gadiem ārstēšanu sāka ar 20 mg deksametazona. Pacientu ārstēšana turpinājās līdz slimības progresēšanai.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas atbilstoši Starptautiskās mielomas darba grupas (*International Myeloma Working Group* – IMWG) kritērijiem. Ārstēšanai paredzētai (*intention-to-treat*, ITT) populācijai Neatkarīgās pārskatu novērtēšanas komitejas (*Independent Review Adjudication Committee* – IRAC) pārskatā noteiktā PFS laika mediāna atbilstoši IMWG kritērijiem bija 15,7 nedēļas (95% TI: 13,0; 20,1) Pom + LD-Dex grupā; novērtētais 26 nedēļu dzīvildzes bez notikumiem rādītājs bija 35,99% ($\pm$ 3,46%). HD-Dex grupā PFS laika mediāna bija 8,0 nedēļas (95% TI: 7,0; 9,0); novērtētais 26 nedēļu dzīvildzes bez notikumiem rādītājs bija 12,15% ($\pm$ 3,63%).

PFS novērtēja vairākās būtiskās apakšgrupās: dzimums, rase, ECOG (*Eastern Cooperative Oncology*

Group, Austrumu sadarbības onkoloģijas grupa) funkcionālais stāvoklis, stratifikācijas faktori (vecums, slimību grupa, iepriekšējas pretmielomas terapijas [2, > 2]), atlasīti prognostiski nozīmīgi rādītāji (sākotnējais bēta-2 mikroglobulīna līmenis, sākotnējais albumīna līmenis, sākotnējie nieru darbības traucējumi un citoģenētiskais risks), kā arī iepriekšēju pretmielomas terapiju iedarbība un refraktivitāte. Neatkarīgi no vērtētās apakšgrupas abu ārstēšanas grupu PFS parasti atbilda ITT populācijā novērotajai.

ITT populācijas PFS dati apkopoti 9. tabulā. Kaplana–Meijera (*Kaplan-Meier*) PFS līkne ITT populācijai norādīta 2. attēlā.

9. tabula. IRAC pārskatā noteiktais dzīvildzes bez slimības progresēšanas laiks atbilstoši IMWG kritērijiem (stratificēts log rank tests) (ITT populācija)

	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzēts, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Progresēja/nomira, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas laiks (nedēļas)		
Mediāna ^a	15,7	8,0
Divpusējs 95% TI ^b	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Riska attiecība (Pom+LD-Dex:HD-Dex) 2-Sided 95% TI ^c	0,45 [0,35;0,59]	
Log rank testa divpusēja P vērtība ^d	<0,001	

Piezīme. TI = ticamības intervāls; IRAC = (*Independent Review Adjudication Committee*) neatkarīga pārskata novērtēšanas komiteja; NE = nav novērtējams.

^aMediāna pamatojas uz Kaplana–Meijera aprēķinu.

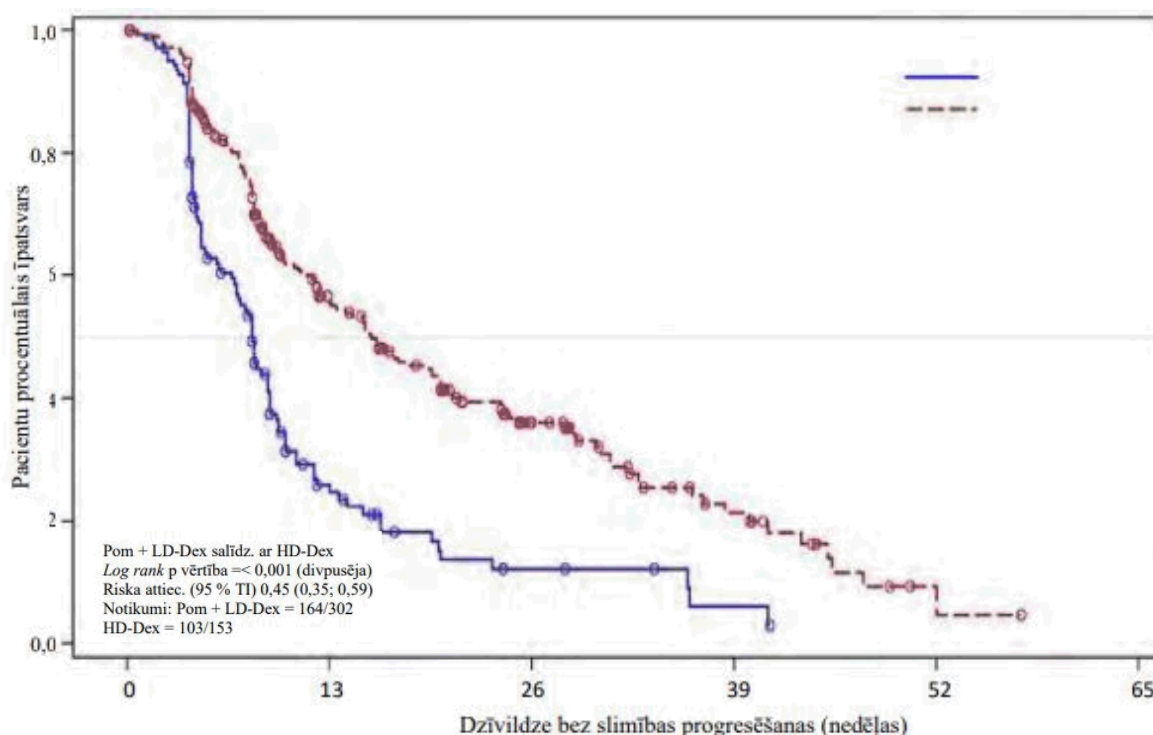
^bDzīvildzes bez slimības progresēšanas laika mediānas 95% ticamības intervāls.

^cPamatojoties uz Koksa (*Cox*) proporcionālo risku modeli, kur salīdzinātas ar ārstēšanas grupām saistītās risku funkcijas, grupas stratificētas pēc vecuma (≤ 75 , salīdzinot ar > 75), slimību kopskaita (refraktāras pret lenalidomīdu un bortezomību, salīdzinot ar tādām, kas nav refraktāras pret abām aktīvajām vielām), un iepriekšēju pretmielomas terapiju skaits (= 2, salīdzinot ar > 2).

^d P vērtība iegūta stratificētā log rank testā ar tiem pašiem stratifikācijas faktoriem, ko izmantoja Koksa modeli.

Dati apkopoti 2012. gada 7. septembrī.

2. attēls. IRAC atbildes reakcijas pārskatā noteiktā dzīvildze bez slimības progresēšanas atbilstoši IMWG kritērijiem (stratificēts log rank tests) (ITT populācija)



Dati apkopoti 2012. gada 7. septembrī.

Kopējā dzīvildze (*overall survival* – OS) bija galvenais sekundārais pētījuma mērķa kritērijs. Datu apkopošanas dienā (2012. gada 7. septembrī.) dzīvi bija kopumā 226 (74,8%) Pom+LD-Dex grupas pacienti un 95 (62,1%) HD-Dex grupas pacienti. OS laika mediāna pēc Kaplana–Meijera aprēķiniem Pom+LD-Dex grupā nav sasniegta, taču paredzams, ka tā būs vismaz 48 nedēļas, kas ir 95% TI apakšējā robeža. OS laika mediāna HD_Dex grupā bija 34 nedēļas (95% TI: 23,4; 39,9). 1 gada bez notikumiem rādītājs bija 52,6% ($\pm 5,72\%$) Pom+LD-Dex grupā, bet HD-Dex grupā – 28,4% ($\pm 7,51\%$). OS atšķirība abās ārstēšanas grupās bija statistiski nozīmīga ($p < 0,001$).

ITT populācijas kopējās dzīvildzes dati apkopoti 10. tabulā. Kaplana–Meijera OS līkne ITT populācijai ir norādīta 3. attēlā.

Pamatojoties uz PFS un OS mērķa kritērijiem, šim pētījumam izveidotā datu kontroles komiteja ieteica pētījumu pabeigt un pacientus no HD-Dex grupas pārcelt uz Pom+LD-Dex grupu.

10. tabula. Kopējā dzīvildze: ITT populācija

	Statistika	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzēts	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Nomira	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Dzīvildzes laiks (nedēļas)	Mediāna ^a	NE	34,0
	Divpusējs 95% TI ^b	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Riska attiecība (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [divpusējs 95% TI ^c]		0,53 [0,37; 0,74]	
Log rank testa divpusēja P vērtība ^d		<0,001	

Piezīme. TI = ticamības intervāls. NE = nav novērtējams.

^aMediānas pamatojas uz Kaplana–Meijera aprēķinu.

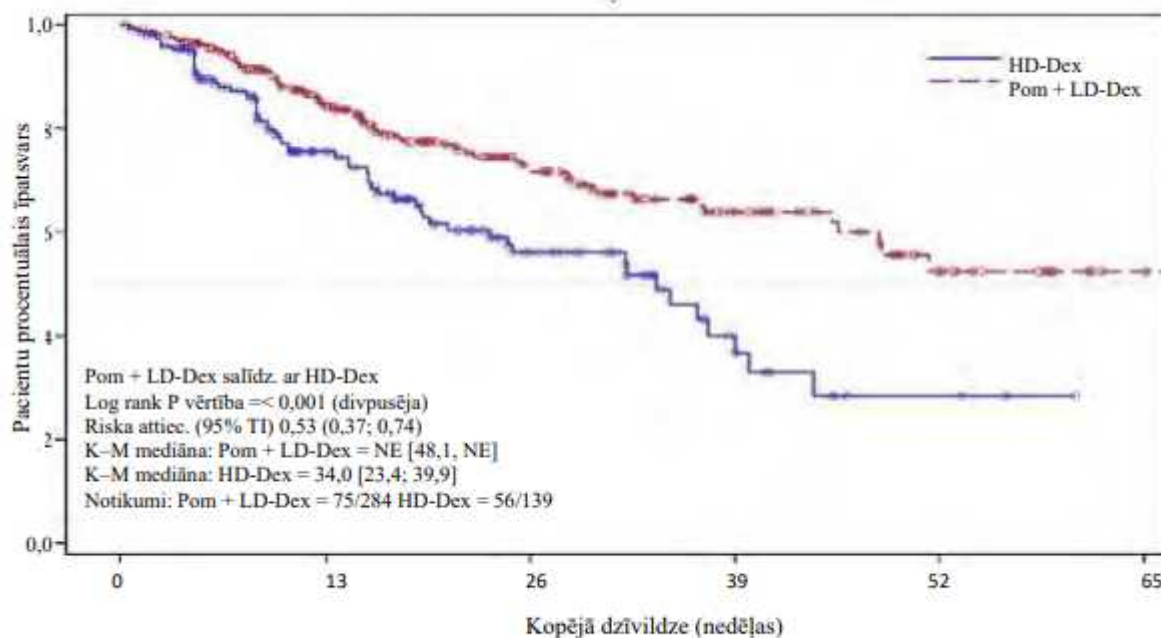
^bKopējās dzīvildzes laika mediānas 95% ticamības intervāls vidējam kopējās dzīvildzes laikam.

^cPamatojas uz Koksas proporcionālā risku modeli, kur salīdzinātas ar ārstēšanas grupām saistītās risku funkcijas

^dP vērtība pamatojas uz nestratificētu *log rank* testu.

Dati apkopoti 2012. gada 7. septembrī.

3. attēls. Kaplana–Meijera kopējās dzīvildzes līkne (ITT populācija)



Dati apkopoti 2012. gada 7. septembrī.

Pediatriskā populācija

1. fāzes vienas grupas atklātajā devas palielināšanas pētījumā pomalidomīda maksimālā panesamā deva (MTD) un/vai ieteicamā 2. fāzes deva (RP2D) pediatriem tika noteikta 2,6 mg/m² dienā, lietojot iekšķīgi atkārtota 28 dienu cikla 1. – 21. dienā.

Efektivitāte netika pierādīta 2. fāzes daudzcentru atklātā, paralēlu grupu pētījumā, kas tika veikts 52 ar pomalidomīdu ārstētiem pediatriem vecumā no 4 līdz 18 gadiem ar recidivējošu vai progresējošu augstas pakāpes gliomu, medulloblastomu, ependimomu vai difūzu iekšējo pontīna gliomu (DIPG) ar primāro lokalizāciju centrālajā nervu sistēmā (CNS).

2. fāzes pētījumā divi pacienti augstas pakāpes gliomas grupā (N=19) sasniedza atbildes reakciju, kā noteikts protokolā; viens no šiem pacientiem sasniedza daļēju atbildes reakciju (*partial response* - PR) un otrs pacients sasniedza ilgtermiņa stabilu slimību (*stable disease* - SD), kā rezultātā objektīvā atbildes reakcija (*objective response* - OR) un ilgtermiņa SD rādītājs bija 10,5% (95% TI: 1,3; 33,1). Viens pacients ependimomas grupā (N=9) sasniedza ilgtermiņa SD, kā rezultātā OR un ilgtermiņa SD rādītājs bija 11,1% (95% TI: 0,3; 48,2). Nevienam no vērtētajiem pacientiem netika novērota apstiprināta OR vai ilgtermiņa SD ne difūzās iekšējās pontīna gliomas (DIPG) grupā (N=9), ne medulloblastomas grupā (N=9). Nevienā no 4 paralēlajām grupām, kas tika novērtētas šajā 2. fāzes pētījumā, nesasniedza primāro mērķa kritēriju — objektīvas atbildes reakcijas vai ilgstošas stabilas slimības rādītāju.

Pomalidomīda vispārējais drošuma profils bērniem bija tāds pats kā zināmais drošuma profils pieaugušajiem. Farmakokinētikas (FK) rādītāji tika novērtēti 1. un 2. fāzes pētījumu integrētā FK analizē, un tiem neatklāja būtiskas atšķirības no pieaugušajiem novērotajiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pomalidomīds uzsūcas, maksimālo koncentrāciju ($C_{\max}$) plazmā sasniedzot no 2 līdz 3 stundās, un pēc vienas devas iekšķīgas lietošanas uzsūcas vismaz 73%. Pomalidomīda sistēmiskā iedarbība (AUC) palielinās apmēram lineāri un proporcionāli devai. Pēc vairākām devām pomalidomīda uzkrāšanās koeficients pēc AUC ir 27–31%.

Lietošana vienlaikus ar ēdienu, kam ir augsts tauku un kaloriju saturs, palēnina uzsūkšanos, samazinot vidējo $C_{\max}$ plazmā par apmēram 27%, taču tas minimāli ietekmē kopējo uzsūkšanās apjomu, par 8% samazinot vidējo AUC. Tāpēc pomalidomīdu var lietot neatkarīgi no uztura uzņemšanas.

Izkliede

Pomalidomīda vidējais šķietamais izkļiedes tilpums (V_d/F) līdzsvara koncentrācijas stāvoklī ir 62–138 l. Pomalidomīds izdalās vesela cilvēka spermā koncentrācijā, kas pēc 4 dienu ilgas 2 mg devas lietošanas vienu reizi dienā 4 stundas pēc devas lietošanas (apmēram $T_{\max}$) sasniedz aptuveni 67% no koncentrācijas plazmā. *In vitro* pomalidomīda enantiomēru saistīšanās ar proteīniem cilvēka plazmā ir 12–44%, un tā nav atkarīga no koncentrācijas.

Biotransformācija

Pomalidomīds ir galvenā cirkulējošā sastāvdaļa (apmēram 70% no plazmas radioaktivitātes) *in vivo* veseliem indivīdiem, kas saņēma vienu iekšķīgu devu [^{14}C]-pomalidomīda (2 mg). Neviena metabolīts attiecībā pret primāro vai kopējo radioaktivitāti plazmā nebija > 10%.

Dominējošie izvadītās radioaktivitātes metaboliskie mehānismi ir hidroksilēšana ar secīgu glikuronizāciju vai hidrolīze. *In vitro* primārie enzīmi, kas iesaistīti CYP-mediētā pomalidomīda hidroksilācijā, bija CYP1A2 un CYP3A4, ar nelielu CYP2C19 un CYP2D6 līdzdalību. Pomalidomīds ir arī P-glikoproteīna substrāts *in vitro*. Pomalidomīda vienlaicīga lietošana ar spēcīgo CYP3A4/5 un P-gp inhibitoru ketokonazolu vai spēcīgo CYP3A4/5 induktoru karbamazepīnu klīniski nozīmīgi neietekmēja pomalidomīda iedarbību. Spēcīgā CYP1A2 inhibitora fluvoksamīna vienlaicīga lietošana ar pomalidomīdu ketokonazola klātbūtnē pastiprināja pomalidomīda vidējo iedarbību par 107% ar 90% ticamības intervālu [91–124%], salīdzinot ar pomalidomīdu kopā ar ketokonazolu. Otrā pētījumā, lai izvērtētu atsevišķi lietota CYP1A2 inhibitora ietekmi uz metabolisma izmaiņām, fluvoksamīna viena paša lietošana kopā ar pomalidomīdu pastiprināja pomalidomīda vidējo iedarbību par 125% ar 90% ticamības intervālu [98%–157%], salīdzinot ar pomalidomīdu, lietotu vienu pašu. Ja spēcīgus CYP1A2 inhibitorus (piemēram, ciprofloksacīnu, enoksacīnu un fluvoksamīnu) lieto vienlaicīgi ar pomalidomīdu, pomalidomīda deva jāsamazina par 50%. Pomalidomīda lietošanai smēķētājiem, kuri smēķē tabaku, kas, kā zināms, ierosina CYP1A2 izoformu, nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz pomalidomīda iedarbību, salīdzinot ar nesmēķētājiem novēroto pomalidomīda iedarbību.

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, pomalidomīds nav citohroma P-450 izoenzīmu inhibitors vai induktors un neinhibē nevienu no pētītajiem zāļu transportētājiem. Klīniski nozīmīga mijiedarbība, ja pomalidomīdu lieto vienlaicīgi ar šo mehānismu substrātiem, nav paredzama.

Eliminācija

Pomalidomīda vidējais eliminācijas pusperiods plazmā ir apmēram 9,5 stundas veseliem indivīdiem un apmēram 7,5 stundas pacientiem ar multiplo mielomu. Pomalidomīda vidējais kopējais organisma klīrenss (CL/F) ir apmēram 7–10 l/st.

Pēc vienas iekšķīgas [^{14}C]-pomalidomīda devas (2 mg) lietošanas veseliem indivīdiem apmēram 73% un 15% radioaktīvās devas tika izvadīts attiecīgi ar urīnu un fecēm, apmēram 2% un 8% dozētā radioaktīvā oglekļa tika izvadīti pomalidomīda veidā ar urīnu un fecēm.

Pirms izvadīšanas pomalidomīds plaši metabolizējas, un radušies metabolīti tiek izvadīti galvenokārt ar urīnu. 3 galvenie metabolīti urīnā (veidojušies hidrolīzē vai hidroksilācijā ar secīgu glikuronizāciju) ir attiecīgi apmēram 23%, 17% un 12% no devas urīnā.

No CYP atkarīgie metabolīti ir apmēram 43% no kopējās izvadītās radioaktivitātes, no CYP neatkarīgie hidrolītiskie metabolīti ir 25%, bet neizmainītā veidā tiek izvadīti 10% pomalidomīda (2% urīnā un 8% fecēs).

Populācijas farmakokinētika (FK)

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kurā izmantots divu nodalījumu modelis, veselu indivīdu un MM pacientu šķietamais klīrenss (CL/F) un šķietamais izkļiedes centrālais tilpums (V_2/F) bija salīdzināmi. Perifēriskos audos audzēji vispirms uzņēma pomalidomīdu; šķietamais izkļiedes perifēriskais klīrenss (Q/F) un šķietamais izkļiedes perifēriskais tilpums (V_3/F) bija attiecīgi 3,7 reizes un 8 reizes lielāki nekā veseliem indivīdiem.

Pediatriskā populācija

Pēc vienas iekšķīgas pomalidomīda devas lietošanas bērniem un jauniešiem ar atkārtotu vai progresējošu primāru smadzeņu audzēju, T_{max} mediāna bija 2 – 4 stundas pēc devas ievadīšanas un atbilda vidējai ģeometriskajai C_{max} (CV%) vērtībai 74,8 (59,4%), 79,2 (51,7%) un 104 (18,3%) ng/ml attiecīgi 1,9, 2,6 un 3,4 mg/m² devās. AUC_{0-24} un AUC_{0-inf} sekoja līdzīgām tendencēm: kopējā iedarbība bija aptuveni 700 – 800 h•ng/ml, lietojot mazākās 2 devas, un aptuveni 1200 h•ng/ml, lietojot lielās devās. Pusperioda aprēķins bija aptuveni 5 – 7 stundas. MTD nebija skaidru tendenču, kas attiecināmas uz stratifikāciju pēc vecuma un steroīdu lietošanas. Kopumā dati liecina, ka AUC palielinājās gandrīz proporcionāli pomalidomīda devas palielināšanai, savukārt C_{max} palielināšanās parasti bija mazāka nekā proporcionāla.

Pēc iekšķīgas lietošanas devās no 1,9 mg/m²/dienā līdz 3,4 mg/m²/dienā pomalidomīda farmakokinētika tika noteikta 70 pacientiem vecumā no 4 līdz 20 gadiem 1. un 2. fāzes pētījuma integrētā analīzē atkārtotiem vai progresējošiem pediatriskiem smadzeņu audzējiem. Pomalidomīda koncentrācijas un laika profili tika atbilstoši aprakstīti ar viena nodalījuma FK modeli ar pirmās kārtas absorbciju un elimināciju. Pomalidomīdam bija lineāra un laikā nemainīga FK ar mērenu mainīgumu. Tipiskās pomalidomīda CL/F, V_c/F , K_a , aizkavēšanās laika vērtības bija attiecīgi 3,94 l/h, 43,0 l, 1,45 stundas⁻¹ un 0,454 stundas. Pomalidomīda terminālais eliminācijas pusperiods bija 7,33 stundas. Izņemot ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL), neviens no pārbaudītajiem kovariātiem, ieskaitot vecumu un dzimumu, neietekmēja pomalidomīda FK. Lai gan ĶVL tika identificēts kā statistiski nozīmīgs pomalidomīda CL/F un V_c/F kovariāts, ĶVL ietekme uz iedarbības rādītājiem netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Parasti bērniem un pieaugušiem pacientiem pomalidomīda FK būtiski neatšķiras.

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi veseliem indivīdiem un pacientiem ar multiplo mielomu, nozīmīgu vecuma (19–83 gadi) ietekmi uz pomalidomīda perorālo klīrensu nenovēroja. Klīniskajos pētījumos gados vecākiem (> 65 gadi) pacientiem, kas lietoja pomalidomīdu, deva nebija jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecināja, ka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (definēti, izmantojot kreatinīna klīrensu vai aprēķināto glomerulārās filtrācijas ātrumu [*estimated glomerular filtration rate* - eGFR]) pomalidomīda farmakokinētikas rādītāji, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību ($CrCl \geq 60$ ml/minūtē), nebija nozīmīgi izmainīti. Vidējā standartizētā AUC pomalidomīda iedarbība bija 98,2% ar 90% ticamības intervālu [no 77,4% līdz 120,6%] pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFR no ≥ 30 līdz ≤ 45 ml/minūtē/1,73 m²), salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Vidējā standartizētā AUC pomalidomīda iedarbība bija 100,2% ar 90% ticamības intervālu [no 79,7% līdz 127,0%] pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem nav vajadzīga dialīze ($CrCl < 30$ vai eGFR < 30 ml/minūtē/1,73 m²), salīdzinot

ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Vidējā AUC pomalidomīda iedarbība palielinājās par 35,8% ar 90% TI [no 7,5% līdz 70,0%] pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem vajadzīga dialīze (CrCl < 30 ml/minūtē, vajadzīga dialīze), salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Nevienā no šīm nieru darbības traucējumu grupām pomalidomīda iedarbības vidējās izmaiņas nebija tik lielas, lai būtu nepieciešama devu pielāgošana.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (noteikti pēc *Child-Pugh* kritērijiem) farmakokinētiskie rādītāji salīdzinājumā ar veseliem indivīdiem bija nedaudz izmainīti. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem vidējā pomalidomīda iedarbība palielinājās par 51% ar 90% ticamības intervālu [9%-110%] salīdzinājumā ar veseliem indivīdiem. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem vidējā pomalidomīda iedarbība palielinājās par 58% ar 90% ticamības intervālu [13% -119%] salīdzinājumā ar veseliem indivīdiem. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vidējā pomalidomīda iedarbība palielinājās par 72% ar 90% ticamības intervālu [24% - 138%] salīdzinājumā ar veseliem indivīdiem. Katrā no šīm traucējumu grupām pomalidomīda iedarbības vidējais palielinājums nebija tik liels, lai būtu nepieciešama shēmas vai devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi

Žurkām 6 mēnešus ilga, pastāvīgi ievadītu pomalidomīda devu 50, 250 un 1000 mg/kg/dienā panesamība bija laba. Ievadot līdz 1000 mg/kg/dienā (175 reizes lielāks iedarbības rādītājs attiecībā pret 4 mg klīnisko devu), nevēlamas atrades nenovēroja.

Pērtiķiem pomalidomīda lietošanu novērtēja līdz 9 mēnešu ilgos atkārtotas devas pētījumos. Šajos pētījumos pērtiķiem novēroja lielāku jutīgumu pret pomalidomīdu nekā žurkām. Pērtiķiem novērotās primārās toksicitātes bija saistītas ar asinsrades/limforetikulāro sistēmu. 9 mēnešu pētījumā ar pērtiķiem, lietojot 0,05 mg/kg/dienā, 0,1 mg/kg/dienā un 1 mg/kg/dienā devas, 6 dzīvniekiem, lietojot devu 1 mg/kg/dienā novēroja saslimstību un agrīnu eitanāziju, ko saistīja ar pomalidomīda lielās iedarbības (15 reizes lielāks iedarbības rādītājs attiecībā pret 4 mg klīnisko devu) izraisītu imūno sistēmu nomācošo iedarbību (stafilokoku infekcija, samazināts limfocītu skaits perifērajās asinīs, hronisks resnās zarnas iekaisums, histoloģisks limfoīdais izsīkums un kaulu smadzeņu hipocelularitāte). Šī imūno sistēmu nomācošā iedarbība 4 pērtiķiem izraisīja agrīnu eitanāziju sliktā veselības stāvokļa dēļ (ūdeņaina vēdera izeja, ēstgribas trūkums, samazināta uztura uzņemšana un ķermeņa masas zudums); šo dzīvnieku histopatoloģiskais novērtējums uzrādīja hronisku resnās zarnas iekaisumu un tievās zarnas bārktīņu atrofiju. Stafilokoku infekciju novēroja 4 pērtiķiem; 3 no šiem dzīvniekiem bija atbildes reakcija uz ārstēšanu ar antibiotikām, bet 1 nomira neārstēts. Turklāt atrade, kas atbilda akūtai mieloīkozei, 1 pērtiķim bija eitanāzijas cēlonis; klīniskie novērojumi un klīniskās patoloģijas rādītāji un/vai izmaiņām kaulu smadzenēs šim dzīvniekam atbilda imūnās sistēmas nomākumam. Ievadot 1 mg/kg/dienā, novēroja arī minimālu vai vieglu žultsvada proliferāciju ar saistītu sārmains fosfatāzes (ALP) un gamma glutamīltransferāzes (GGT) līmeņa paaugstināšanos. Atlabušo dzīvnieku novērtējums rādīja, ka visas ar ārstēšanu saistītās atrades bija atgriezeniskas 8 nedēļas pēc devas ievadīšanas pārtraukšanas, izņemot intrahepatiskā žultsvada proliferāciju, ko novēroja 1 dzīvniekam devas 1 mg/kg/dienā grupā. Līmenis, kura gadījumā netiek novērota nelabvēlīga ietekme (*no observed adverse effect level* – NOAEL) bija 0,1 mg/kg/dienā (0,5 reizes lielāks iedarbības rādītājs attiecībā pret 4 mg klīnisko devu).

Genotoksicitāte/kancerogenitāte

Pomalidomīds neuzrādīja mutagēnu iedarbību baktēriju un zīdītāju mutācijas testos un neinducēja hromosomu aberācijas cilvēka perifēro asiņu limfocītos un mikrokodoliņu veidošanos polihromatiskajos eritrocītos kaulu smadzenēs žurkām, kurām ievadīja līdz 2000 mg/kg/dienā lielas devas. Kancerogenitātes pētījumi netika veikti.

Fertilitāte un agrīnā embrionālā attīstība

Fertilitātes un agrīnās embrionālās attīstības pētījumā ar žurkām tēviņiem un mātītēm ievadīja 25, 250 un 1000 mg/kg/dienā lielas pomalidomīda devas. Dzemdē izmeklējumā grūsnības 13. dienā visos devu līmeņos konstatēja dzīvotspējīgu embriju vidējā skaita samazināšanos un pēcimplantācijas zuduma palielināšanos. Tāpēc šīm novērotajām iedarbībām NOAEL bija < 25 mg/kg/dienā (AUC_{24h} bija 39 960 ng•h/ml (nanograms•stunda/mililitri) šai mazākajai testētajai devai, bet iedarbības rādītājs bija 99 reizes lielāks attiecībā pret 4 mg klīnisko devu). Ja šajā pētījumā ārstētos tēviņus sapāroja ar neārstētām mātītēm, visi dzemdē rādītāji bija salīdzināmi ar kontroles rādītājiem. Pamatojoties uz šiem rezultātiem, novēroto iedarbību attiecināja uz mātīšu ārstēšanu.

Embrija un augļa attīstība

Konstatēts, ka pomalidomīds ir teratogēns gan žurkām, gan trušiem, ja to lieto organogēnēzes laikā. Embrija un augļa attīstības toksicitātes pētījumā žurkām visos devu līmeņos (25, 250 un 1000 mg/kg/dienā) novēroja urīnpūšļa trūkumu, vairogdziedzera trūkumu un jostas un krūšu skriemeļu elementu (centrālā un/vai nervu loku) saplūšanu un nepareizu novietojumu.

Šajā pētījumā nenovēroja mātītes toksicitāti. Tāpēc NOAEL mātītēm bija 1000 mg/kg/dienā, bet attīstības toksicitātes NOAEL bija < 25 mg/kg/dienā (grūsnības 17. dienā šai mazākajai testētajai devai AUC_{24h} bija 34 340 ng•h/ml, bet iedarbības rādītājs bija 85 reizes lielāks attiecībā pret 4 mg klīnisko devu). Trušiem pomalidomīda devas 10–250 mg/kg izraisīja embrija un augļa attīstības malformācijas. Sirds patoloģiju pieaugumu novēroja visu devu lietošanas gadījumā, bet ievērojams pieaugums bija, lietojot 250 mg/kg/dienā. Lietojot 100 un 250 mg/kg/dienā, nedaudz palielinājās pēcimplantācijas zudums un nedaudz samazinājās augļa ķermeņa masa. Lietojot 250 mg/kg/dienā, augļa malformācijas ietvēra ekstremitāšu patoloģijas (izliektas un/vai sagriezušās priekšējās un/vai pakalējās ekstremitātes, nepiesaisīti pirksts vai tā trūkums) un saistītas skeleta malformācijas (nepārkaulojusies delna, nepareizi novietota falanga un delna, pirksta trūkums, nepārkaulojusies falanga un īss, nepārkaulojies vai izliekts lielais lielakauls); vidēji izteikts galvas smadzeņu sānu vēderiņa paplašinājums; patoloģisks labās zematslēgas kaula artērijas novietojums; vidējās plaušu daivas trūkums; zemu novietota niere; morfoloģiskas izmaiņas aknās; nepilnīgi pārkaulojies vai nepārkaulojies iegurnis; vidēji augstāks palielināts krūškurvja ribu skaits un vidēji samazināta pēdas pamatnes pārkaulošanās. Ievadot 100 un 250 mg/kg/dienā, novēroja nelielu mātītes ķermeņa masas pieauguma samazināšanos, ievērojamu triglicerīdu līmeņa pazemināšanos un ievērojamu liesas absolūtās un relatīvās masas samazināšanos. NOAEL mātītēm bija 10 mg/kg/dienā, bet attīstības NOAEL bija < 10 mg/kg/dienā (grūsnības 19. dienā šajā mazākajā testētajā devā AUC_{24h} bija 418 ng•h/ml, kas bija līdzīgs tam, ko ieguva ar 4 mg klīnisko devu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Izomalts
Krospovidons (A tips)
Mazaizvietota hidroksipropilceluloze
Nātrija stearilfumarāts

Kapsulas apvalks

Pomalidomide Krka 1 mg cietās kapsulas:
Želatīns
Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Indigo karmīns (E132)
Uzdrukātas tinte:
Šellaka
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Kālija hidroksīds

Pomalidomide Krka 2 mg cietās kapsulas:

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Indigo karmīns (E132)
Uzdrukātas tinte:
Šellaka
Titāna dioksīds (E171)
Kālija hidroksīds

Pomalidomide Krka 3 mg cietās kapsulas:

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Indigo karmīns (E132)
Uzdrukātas tinte:
Šellaka
Titāna dioksīds (E171)
Kālija hidroksīds

Pomalidomide Krka 4 mg cietās kapsulas:

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Indigo karmīns (E132)
Uzdrukātas tinte:
Šellaka
Titāna dioksīds (E171)
Kālija hidroksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Uzglabāšanas laiks

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Bērniem neatverami, noplēšami perforēti dozējamo vienību blisteri (OPA/Al/PVH//PET/Al), kalendārais iepakojums: 14 x 1 vai 21 x 1 cietā kapsula, kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Kapsulas nedrīkst atvērt vai sasmalcināt. Ja pomalidomīda pulveris nokļūst uz ādas, āda nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja pomalidomīds nokļūst uz gļotādas, tā rūpīgi jāskalo ar ūdeni.

Rīkojoties ar blisteri vai kapsulu, veselības aprūpes speciālistiem un aprūpētājiem jāvalkā vienreizlietojami cimdi. Pēc tam cimdi uzmanīgi jānovelk, lai nepieļautu zāļu iedarbību uz ādas, jāievieto noslēdzamā polietilēna maisā un jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Pēc tam rokas rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Grūtnieces vai sievietes, kurām ir aizdomas, ka viņām varētu būt grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar blisteri vai kapsulu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Ārstēšanas beigās neizlietotās zāles jāatdod atpakaļ farmaceitam.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Pomalidomide Krka 1 mg cietās kapsulas

14 x 1 cietā kapsula: EU/1/24/1832/001

21 x 1 cietā kapsula: EU/1/24/1832/002

Pomalidomide Krka 2 mg cietās kapsulas

14 x 1 cietā kapsula: EU/1/24/1832/003

21 x 1 cietā kapsula: EU/1/24/1832/004

Pomalidomide Krka 3 mg cietās kapsulas

14 x 1 cietā kapsula: EU/1/24/1832/005

21 x 1 cietā kapsula: EU/1/24/1832/006

Pomalidomide Krka 4 mg cietās kapsulas

14 x 1 cietā kapsula: EU/1/24/1832/007

21 x 1 cietā kapsula: EU/1/24/1832/008

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2024. gada 24. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

KRKA – FARMA d.o.o.,
V. Holjeva 20/E,
10450 Jastrebarsko,
Horvātija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu *un* periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

1. Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar valsts kompetentajām iestādēm par kontrolētas piekļuves programmas detaļām un valstī jāievieš šāda programma, lai nodrošinātu, ka:
 - pirms zāļu parakstīšanas (attiecīgajā gadījumā un saskaņojot ar valsts kompetento iestādi pirms izsniegšanas) visi veselības aprūpes speciālisti, kuri paredz parakstīt (un izsniegt)

Pomalidomide Krka, tiek nodrošināti ar izglītojošu materiālu komplektu veselības aprūpes speciālistam, kas satur:

- izglītojošu brošūru veselības aprūpes speciālistam;
 - izglītojošas brošūras pacientiem;
 - pacienta kartīti;
 - riska apzināšanās veidlapas;
 - informāciju par to, kur atrodama zāļu apraksta jaunākā versija.
2. RAĪ ir jāievieš grūtniecības nepieļaušanas programma (GNP) katrā dalībvalstī. GNP detaļas ir jāaskaidro ar valsts kompetentajām institūcijām katrā dalībvalstī pirms zāļu laišanas tirgū.
 3. RAĪ ir jāvienojas par vēstules veselības aprūpes speciālistiem galīgo tekstu un izglītojošā materiālu komplekta veselības aprūpes speciālistam saturu ar valsts kompetento iestādi katrā dalībvalstī pirms zāļu laišanas tirgū un jānodrošina, lai materiāli saturētu turpmāk aprakstītos pamatelementus.
 4. RAĪ ir jāvienojas par kontrolētas piekļuves programmas ieviešanu katrā dalībvalstī.

Iekļaujamie pamatelementi

Izglītojošo materiālu komplekts veselības aprūpes speciālistam

Izglītojošo materiālu komplektam veselības aprūpes speciālistam jāsaturs šādi elementi:

Izglītojošā brošūra veselības aprūpes speciālistam

- īss pomalidomīda apraksts,
- maksimālais parakstītās ārstēšanas ilgums:
 - 4 nedēļas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu,
 - 12 nedēļas vīriešiem un sievietēm bez reproduktīvā potenciāla,
- nepieciešamība novērst iedarbību uz augli, jo pomalidomīds ir teratogēns dzīvniekiem un paredzama pomalidomīda teratogēna iedarbība cilvēkiem,
- norādījumi veselības aprūpes speciālistiem un aprūpētajiem par rīkošanos ar Pomalidomide Krka blisteri vai kapsulu,
- veselības aprūpes speciālista, kurš plāno parakstīt vai izsniegt Pomalidomide Krka, pienākumi:
 - nepieciešams sniegt visaptverošas konsultācijas un norādījumus pacientiem,
 - pārliecināties, ka pacienti ir spējīgi ievērot Pomalidomide Krka drošas lietošanas prasības,
 - nepieciešams izsniegt pacientiem atbilstošu izglītojošo pacienta brošūru, pacienta kartīti un/vai līdzvērtīgu līdzekli.
- Drošuma ieteikumi attiecībā uz visiem pacientiem
 - trombocitopēnijas apraksts un ārstēšana, ietverot klīniskajos pētījumos konstatēto sastopamības rādītāju;
 - sirds mazspējas apraksts un ārstēšana;
 - valsts vietējie īpašie pasākumi pomalidomīda parakstīšanai;
 - norādījums, ka ārstēšanas beigās visas neizlietotās kapsulas jāatdod farmaceitam;
 - norādījums, ka ārstēšanas laikā (arī devu lietošanas pārtraukumos) un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanās ar Pomalidomide Krka beigām pacienti nedrīkst būt asins donori.
- GNP apraksts un pacientu klasifikācija pēc dzimuma un reproduktīvā potenciāla
 - GNP īstenošanas algoritms,
 - sieviešu ar reproduktīvo potenciālu (SRP) noteikšana un parakstītāja rīcība šaubu gadījumā.
- Drošuma ieteikumi sievietēm ar reproduktīvo potenciālu
 - nepieciešamība izvairīties no iedarbības uz augli,
 - GNP apraksts,
 - efektīvas kontracepcijas nepieciešamība (pat ja sievietei ir amenoreja) un efektīvas kontracepcijas noteikšana,
 - mainot kontracepcijas metodi vai pārtraucot tās lietošanu, viņai jāpaziņo:
 - ārstam, kas paraksta kontraceptīvu līdzekli, par to, ka viņa lieto pomalidomīdu,

- ārstam, kas paraksta pomalidomīdu, par to, ka viņa ir pārtraukusi kontracepcijas lietošanu vai mainījusi tās metodi,
- grūtniecības testu režīms:
 - piemērotu testu ieteikums,
 - pirms ārstēšanas uzsākšanas,
 - pamatojoties uz kontracepcijas metodi ārstēšanas laikā,
 - pēc ārstēšanas beigām.
- nepieciešamība nekavējoties pārtraukt Pomalidomide Krka lietošanu aizdomu gadījumā par grūtniecību
- nepieciešamība nekavējoties paziņot ārstējošajam ārstam aizdomu gadījumā par grūtniecību.
- Drošuma ieteikumi vīriešiem
 - nepieciešamība izsargāties no iedarbības uz augli,
 - nepieciešamība lietot prezervatīvus, ja dzimumattiecību partnere ir grūtniece vai SRP un nelieto efektīvu kontracepciju (pat gadījumos, ja vīrietim veikta vazektomija):
 - ārstēšanas ar Pomalidomide Krka laikā,
 - vismaz 7 dienas pēc pēdējās devas lietošanas.
 - vīrieši nedrīkst būt sēklas un spermas donori ārstēšanas laikā (arī devas lietošanas pārtraukumos) un vismaz 7 dienas pēc Pomalidomide Krka lietošanas pārtraukšanas,
 - ja Pomalidomide Krka lietošanas laikā vai neilgi pēc Pomalidomide Krka lietošanas beigām viņa partnerei iestājas grūtniecība, viņam par to nekavējoties jāpaziņo savam ārstējošajam ārstam.
- Prasības grūtniecības gadījumā
 - norādījumi nekavējoties pārtraukt Pomalidomide Krka lietošanu aizdomu gadījumā par grūtniecību, ja paciente ir sieviete,
 - nepieciešamība nosūtīt pacienti pie ārsta, kas ir specializējies vai pieredzējis teratoloģijā un tās diagnostikā, pārbaudei un konsultācijai,
 - vietējā kontaktinformācija, lai nekavējoties paziņotu, ja ir aizdomas par grūtniecību,
 - grūtniecības ziņojuma veidlapa.
- Vietējā kontaktinformācija ziņojumiem par nevēlamajām blakusparādībām

Izglītojošās brošūras pacientiem

Jābūt 3 veidu izglītojošajām brošūrām pacientiem:

- brošūra pacientēm ar reproduktīvo potenciālu un viņu partneriem,
- brošūra pacientēm bez reproduktīvā potenciāla,
- brošūra vīriešu dzimuma pacientiem.

Visām izglītojošajām brošūrām pacientiem jāsatur šādi elementi:

- informācija, ka pomalidomīds ir teratogēns dzīvniekiem un ka paredzama pomalidomīda teratogēna iedarbība cilvēkiem,
- informācija, ka pomalidomīds var izraisīt trombocitopēniju un tāpēc nepieciešamas regulāras asins analīzes,
- pacienta kartītes apraksts un tās nepieciešamība,
- norādījumi par rīkošanos ar Pomalidomide Krka pacientiem, aprūpētājiem un ģimenes locekļiem,
- valsts vai citi piemērojami īpaši pasākumi izsniedzamā Pomalidomide Krka parakstīšanai,
- norādījums, ka pacients nedrīkst dot Pomalidomide Krka nevienai citai personai,
- norādījums, ka ārstēšanas laikā (arī devu lietošanas pārtraukumos) un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanās ar Pomalidomide Krka beigām pacienti nedrīkst būt asins donori,
- norādījums, ka pacientam jāizstāsta ārstam par visām nevēlamajām blakusparādībām,
- norādījums, ka ārstēšanas beigās visas neizlietotās kapsulas jāatdod farmaceitam.

Atbilstošajā brošūrā jāsniedz arī tālāk norādītā informācija:

Brošūra pacientēm ar reproduktīvo potenciālu

- nepieciešamība izvairīties no iedarbības uz augli;
- GNP apraksts;
- efektīvas kontracepcijas nepieciešamība un efektīvas kontracepcijas noteikšana;
- mainot kontracepcijas metodi vai pārtraucot tās lietošanu, viņai jāpaziņo:
 - ārstam, kas paraksta kontraceptīvu līdzekli, par to, ka viņa lieto pomalidomīdu,
 - ārstam, kas paraksta pomalidomīdu, par to, ka viņa ir pārtraukusi kontracepcijas lietošanu vai mainījusi tās metodi,
- grūtniecības testu režīms:
 - pirms ārstēšanas uzsākšanas,
 - ārstēšanas laikā (arī devu lietošanas pārtraukumos) vismaz ik pēc 4 nedēļām, izņemot gadījumus, kad ir apstiprināta olvadu sterilizācija,
 - pēc ārstēšanas beigām.
- nepieciešamība nekavējoties pārtraukt Pomalidomide Krka lietošanu aizdomu gadījumā par grūtniecību;
- nepieciešamība nekavējoties sazināties ar ārstējošo ārstu aizdomu gadījumā par grūtniecību.

Brošūra vīriešu dzimuma pacientiem

- nepieciešamība izvairīties no iedarbības uz augli;
- nepieciešamība lietot prezervatīvus, ja dzimumattiecību partnere ir grūtniece vai SRP un nelieto efektīvu kontracepciju (pat gadījumos, ja vīrietim veikta vazektomija):
 - ārstēšanas ar Pomalidomide Krka laikā (ietverot devu lietošanas pārtraukumus),
 - vismaz 7 dienas pēc pēdējās devas lietošanas.
- ja viņa partnerei iestājas grūtniecība, viņam par to nekavējoties jāpaziņo savam ārstējošajam ārstam;
- viņš nedrīkst būt sēklas un spermas donors ārstēšanas laikā (ietverot devu lietošanas pārtraukumus) un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanās ar Pomalidomide Krka beigām.

Pacienta kartīte vai līdzvērtīgs līdzeklis

Pacienta kartītei ir jāsaturs šādi elementi:

- apstiprinājums, ka veiktas atbilstošas konsultācijas,
- dokumentācija par reproduktīvā potenciāla statusu,
- atzīmes lauciņš (vai līdzīgs), ko ārsts atzīmē, lai apstiprinātu, ka pacients izmanto efektīvu kontracepcijas metodi (ja sieviete ir reproduktīvā vecumā),
- grūtniecības testu datumu un rezultāti.

Riska apzināšanās veidlapas

Jābūt 3 veidu riska apzināšanās veidlapām:

- sievietēm ar reproduktīvo potenciālu;
- sievietēm bez reproduktīvā potenciāla;
- vīriešu dzimuma pacientiem.

Visu pacientu riska apzināšanās veidlapā jāiekļauj informācija, ka pacients ir pilnībā informēts par šādiem aspektiem:

- brīdinājums par teratogenitāti,
- pirms ārstēšanas uzsākšanas pacienti saņem atbilstošu konsultāciju,
- pacienta izpratnes apliecinājums, ka pacienti saprot pomalidomīda lietošanas risku un GNP pasākumus,
- konsultācijas datums,
- pacienta dati, paraksts un datums,
- zāļu parakstītāja vārds, paraksts un datums,

- šī dokumenta mērķis, t.i., kā noteikts GNP: “Riska apzināšanās veidlapas mērķis ir aizsargāt pacientus un visus iespējamus embrijus, nodrošinot, ka pacienti ir pilnībā informēti un izprot teratogenitātes risku un citas nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar pomalidomīda lietošanu. Tas nav līgums un neatbrīvo nevienu no viņa/viņas pienākumiem attiecībā uz drošu zāļu lietošanu un iedarbības novēršanu uz gaidāmo bērnu.”

Riska apzināšanās veidlapā pacientēm ar reproduktīvo potenciālu jāiekļauj:

- Apstiprinājums, ka ārsts ir apspriedis sekojošo:
 - o nepieciešamību izvairīties no zāļu iedarbības uz augli,
 - o ja sieviete ir stāvoklī vai plāno grūtniecību, viņa nedrīkst lietot pomalidomīdu,
 - o viņa izprot nepieciešamību izvairīties no pomalidomīda lietošanas grūtniecības laikā un izmantot efektīvu kontracepciju, lietojot to bez pārtraukuma vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas, visu ārstēšanās laiku un vismaz 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām,
 - o mainot kontracepcijas metodi vai pārtraucot tās lietošanu, viņai jāpaziņo:
 - ārstam, kas paraksta kontraceptīvu līdzekli, par to, ka viņa lieto Pomalidomide Krka
 - ārstam, kas paraksta Pomalidomide Krka, par to, ka viņa ir pārtraukusi kontracepcijas lietošanu vai mainījusi tās metodi,
 - o grūtniecības testu nepieciešamību, piem., pirms ārstēšanas, vismaz ik pēc 4 nedēļām ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas,
 - o nepieciešamību nekavējoties pārtraukt Pomalidomide Krka lietošanu aizdomu gadījumā par grūtniecību,
 - o nepieciešamību nekavējoties sazināties ar ārstējošo ārstu aizdomu gadījumā par grūtniecību,
 - o aizliegumu dot zāles citai personai,
 - o aizliegumu ārstēšanas laikā (arī devu lietošanas pārtraukumos) un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanas ar Pomalidomide Krka beigām būt par asins donoru,
 - o nepieciešamību ārstēšanas beigās visas neizlietotās kapsulas atdot farmaceitam.

Riska apzināšanās veidlapā pacientēm bez reproduktīvā potenciāla jāiekļauj:

- Apstiprinājums, ka ārsts ir apspriedis sekojošo:
 - o aizliegumu dot zāles citai personai,
 - o aizliegumu ārstēšanas laikā (arī devu lietošanas pārtraukumos) un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanas ar Pomalidomide Krka beigām būt par asins donoru,
 - o nepieciešamību ārstēšanas beigās visas neizlietotās kapsulas atdot farmaceitam.

Riska apzināšanās veidlapā vīriešu dzimuma pacientiem jāiekļauj:

- Apstiprinājums, ka ārsts ir apspriedis sekojošo:
 - o nepieciešamību izvairīties no zāļu iedarbības uz augli,
 - o pomalidomīds ir konstatēts sēklā, tāpēc ir nepieciešams izmantot prezervatīvus, ja dzimumattiecību partnere ir grūtniece vai sieviete ar reproduktīvo potenciālu un nelieto efektīvu kontracepciju (pat, ja vīrietim veikta vazektomija),
 - o ja viņa partnerei iestājas grūtniecība, viņam par to nekavējoties jāpaziņo savam ārstējošajam ārstam un vienmēr jāizmanto prezervatīvs,
 - o aizliegumu dot zāles citai personai,
 - o viņš nedrīkst būt asins vai spermas donors ārstēšanas laikā (ietverot devu lietošanas pārtraukumus) un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanas ar Pomalidomide Krka beigām,
 - o nepieciešamību ārstēšanas beigās visas neizlietotās kapsulas atdot farmaceitam.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pomalidomide Krka 1 mg cietās kapsulas

pomalidomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 1 mg pomalidomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur ģizomaltu.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

cietās kapsulas

14 x 1 cietā kapsula

21 x 1 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

BRĪDINĀJUMS: smagu iedzimtu defektu risks. Nelietot grūtniecības vai bērna barošanas ar krūti laikā.

Jāievēro pomalidomīda grūtniecības nepieļaušanas programma.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles jāatdod atpakaļ farmaceitam.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1832/001 14 x 1 cietā kapsula

EU/1/24/1832/002 21 x 1 cietā kapsula

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pomalidomide Krka 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pomalidomide Krka 1 mg cietās kapsulas

pomalidomidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

KRKA

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

1. Salocīt un atdalīt
2. Noplēst

Kalendārais iepakojums:

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pomalidomide Krka 2 mg cietās kapsulas

pomalidomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 2 mg pomalidomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur ģizomaltu.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

cietās kapsulas

14 x 1 cietā kapsula

21 x 1 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

BRĪDINĀJUMS: smagu iedzimtu defektu risks. Nelietot grūtniecības vai bērna barošanas ar krūti laikā.

Jāievēro pomalidomīda grūtniecības nepieļaušanas programma.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles jāatdod atpakaļ farmaceitam.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1832/003 14 x 1 cietā kapsula

EU/1/24/1832/004 21 x 1 cietā kapsula

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pomalidomide Krka 2 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pomalidomide Krka 2 mg cietās kapsulas

pomalidomidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

KRKA

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

1. Salocīt un atdalīt
2. Noplēst

Kalendārais iepakojums:

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pomalidomide Krka 3 mg cietās kapsulas

pomalidomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 3 mg pomalidomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur ģizomaltu.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

cietās kapsulas

14 x 1 cietā kapsula

21 x 1 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

BRĪDINĀJUMS: smagu iedzimtu defektu risks. Nelietot grūtniecības vai bērna barošanas ar krūti laikā.

Jāievēro pomalidomīda grūtniecības nepieļaušanas programma.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles jāatdod atpakaļ farmaceitam.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1832/005 14 x 1 cietā kapsula

EU/1/24/1832/006 21 x 1 cietā kapsula

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pomalidomide Krka 3 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pomalidomide Krka 3 mg cietās kapsulas

pomalidomidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

KRKA

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

1. Salocīt un atdalīt
2. Noplēst

Kalendārais iepakojums:

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pomalidomide Krka 4 mg cietās kapsulas

pomalidomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 4 mg pomalidomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur ģizomaltu.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

cietās kapsulas

14 x 1 cietā kapsula

21 x 1 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

BRĪDINĀJUMS: smagu iedzimtu defektu risks. Nelietot grūtniecības vai bērna barošanas ar krūti laikā.

Jāievēro pomalidomīda grūtniecības nepieļaušanas programma.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles jāatdod atpakaļ farmaceitam.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1832/007 14 x 1 cietā kapsula

EU/1/24/1832/008 21 x 1 cietā kapsula

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pomalidomide Krka 4 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pomalidomide Krka 4 mg cietās kapsulas

pomalidomidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

KRKA

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

1. Salocīt un atdalīt
2. Noplēst

Kalendārais iepakojums:

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Pomalidomide Krka 1 mg cietās kapsulas
Pomalidomide Krka 2 mg cietās kapsulas
Pomalidomide Krka 3 mg cietās kapsulas
Pomalidomide Krka 4 mg cietās kapsulas

pomalidomidum

Paredzams, ka Pomalidomide Krka izraisa smagus iedzimtus defektus un var izraisīt vēl nedzimuša bērna nāvi.

- Nelietojiet šīs zāles, ja esat grūtniece vai Jums varētu būt grūtniecība.
- Jums jāievēro šajā instrukcijā aprakstītie ieteikumi par kontracepciju.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Pomalidomide Krka un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Pomalidomide Krka lietošanas
3. Kā lietot Pomalidomide Krka
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Pomalidomide Krka
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Pomalidomide Krka un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Pomalidomide Krka

Pomalidomide Krka satur aktīvo vielu pomalidomīdu. Šīs zāles ir radniecīgas talidomīdam un pieder zāļu grupai, kas ietekmē imūno sistēmu (organisma dabisko aizsargsistēmu).

Kādam nolūkam lieto Pomalidomide Krka

Pomalidomide Krka lieto, lai pieaugušajiem ārstētu vēža veidu, ko sauc par multiplo mielomu.

Pomalidomide Krka lieto kopā ar:

- **divām citām zālēm**, ko sauc par bortezomību (ķīmijterapijas zāļu veids) un deksametazonu (pretiekaisuma zāles), cilvēkiem, kuri saņēmuši vismaz vienu citu ārstēšanu, ieskaitot lenalidomīdu,

vai

- **vienām citām zālēm**, ko sauc par deksametazonu, cilvēkiem, kuriem mieloma pasliktinājusies, neraugoties uz vismaz divu citu ārstēšanu saņemšanu, ieskaitot lenalidomīdu un bortezomību.

Kas ir multiplā mieloma

Multiplā mieloma ir asins vēža veids, kas skar noteikta veida baltās asins šūnas (ko sauc par plazmas šūnām). Šīs šūnas nekontrolēti aug un uzkrājas kaulu smadzenēs. Tas izraisa bojājumus kaulos un nierēs.

Multiplo mielomu parasti nevar izārstēt. Tomēr ārstēšana var mazināt slimības pazīmes un simptomus vai likt tiem uz kādu laiku izzust. Ja tā notiek, to sauc par atbildes reakciju.

Kā Pomalidomide Krka darbojas

Pomalidomide Krka darbojas vairākos atšķirīgos veidos:

- pārtraucot mielomas šūnu attīstību;
- stimulējot imūno sistēmu uzbrukt vēža šūnām;
- pārtraucot asinsvadu veidošanos, kuri apgādā vēža šūnas.

Ieguvums no Pomalidomide Krka lietošanas kopā ar bortezomibu un deksametazonu

Ja Pomalidomide Krka lieto kopā ar bortezomibu un deksametazonu cilvēkiem, kuri saņēmuši vismaz vienu citu ārstēšanu, tas var apturēt multiplās mielomas pasliktināšanos:

- caurmērā pomalidomīds, lietojot kopā ar bortezomibu un deksametazonu, aptur multiplās mielomas atgriešanos līdz 11 mēnešiem, salīdzinot ar 7 mēnešiem tiem pacientiem, kuri lieto tikai bortezomibu un deksametazonu.

Ieguvums no Pomalidomide Krka lietošanas kopā ar deksametazonu

Ja Pomalidomide Krka lieto kopā ar deksametazonu cilvēkiem, kuri saņēmuši vismaz divas citas ārstēšanas, tas var apturēt multiplās mielomas pasliktināšanos:

- caurmērā pomalidomīds, lietojot kopā ar deksametazonu, aptur multiplās mielomas atgriešanos līdz 4 mēnešiem, salīdzinot ar 2 mēnešiem tiem pacientiem, kuri lieto tikai deksametazonu.

2. Kas Jums jāzina pirms Pomalidomide Krka lietošanas

Nelietojiet Pomalidomide Krka šādos gadījumos:

- ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, jo **paredzama Pomalidomide Krka kaitīga iedarbība uz vēl nedzimušu bērnu** (vīriešiem un sievietēm, kas lieto šīs zāles, tālāk tekstā jāizlasa sadaļa “Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti – informācija sievietēm un vīriešiem”);
- ja Jums var būt grūtniecība, ja vien Jūs neievērojat visus nepieciešamos pasākumus, lai izsargātos no grūtniecības (skatīt sadaļu “Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti – informācija sievietēm un vīriešiem”). Ja Jums var būt grūtniecība, katrā zāļu parakstīšanas reizē Jūsu ārsts atzīmēs, ka ir veikti visi nepieciešamie pasākumi, un Jūs saņemsiet tam apstiprinājumu;
- ja Jums ir alerģija pret pomalidomīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka Jums var būt alerģija, konsultējieties ar ārstu.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no šiem nosacījumiem attiecas uz Jums, pirms Pomalidomide Krka lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Pomalidomide Krka lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums jau iepriekš veidojušies asins recekļi. Ārstēšanās laikā ar Pomalidomide Krka ir paaugstināts asins recekļu veidošanās risks vēnās un artērijās. Ārsts var ieteikt Jums papildu ārstēšanos (piemēram, varfarīnu) vai samazināt Pomalidomide Krka devu, lai mazinātu asins recekļu veidošanās iespējamību;
- Jums iepriekš, lietojot radniecīgas zāles, ko sauc par talidomīdu vai lenalidomīdu, bijusi alerģiska reakcija, piemēram, izsitumi, nieze, pietūkums, reibonis vai apgrūtināta elpošana;
- Jums ir bijusi sirdslēkme, ir sirds mazspēja, ir apgrūtināta elpošana vai ja Jūs smēķējat, Jums ir augsts asinsspiediens vai augsts holesterīna līmenis;
- Jums ir liels kopējais audzēju skaits visā ķermenī, tajā skaitā kaulu smadzenēs. Tas var izraisīt stāvokli, kad audzēji sabrūk un izraisa neparastu ķīmisko vielu koncentrāciju asinīs, kas var izraisīt nieru mazspēju. Jums var būt arī nevienmērīga sirds darbība. Šādu stāvokli sauc par audzēja sabrukšanas sindromu;
- Jums ir vai ir bijusi neiropātija (nervu sistēmas bojājums, kas izraisa tirpšanu vai sāpes plaukstās

- vai pēdās);
- Jums ir vai ir bijusi B hepatīta infekcija. Pacienti, kuri ir vīrusa nēsātāji, ārstēšana ar Pomalidomide Krka var izraisīt atkārtotu B hepatīta aktivizēšanos, radot infekcijas atkārtēšanos. Jūsu ārstam jāpārbauda, vai Jums kādreiz nav bijusi B hepatīta infekcija.
- Jums ir vai ir bijusi jebkuru šādu simptomu kombinācija: izsitumi uz sejas vai plaši izsitumi, ādas apsārtums, stiprs drudzis, gripai līdzīgi simptomi, palielināti limfmezgli (smagas ādas reakcijas, ko sauc par zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - DRESS) vai zāļu hipersensitivitātes sindroms, toksiskas epidermas nekrolīzes (TEN) vai Stīvensa-Džonsona sindroma (*Stevens-Johnson Syndrome* - SJS) pazīmes. Skatīt arī 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").

Svarīgi atzīmēt, ka pacientiem ar multiplo mielomu, kurus ārstē ar pomalidomīdu, var attīstīties citi vēža veidi, tāpēc ārstam, parakstot Jums šīs zāles, rūpīgi jānovērtē ieguvums un risks.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja jebkurā brīdī ārstēšanas laikā vai pēc tās Jums rodas neskaidra redze vai dubultošanās, apgrūtināta runāšana, vājums rokā vai kājā, gaitas izmaiņas vai līdzsvara traucējumi, nepārejošs nejutīgums, samazināta jutība vai jutības zudums, atmiņas zudums vai apjukums. Tie visi var būt nopietnas un potenciāli nāvējošas galvas smadzeņu slimības, ko sauc par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML). simptomi. Ja Jums šādi simptomi bija pirms ārstēšanas ar Pomalidomide Krka, pastāstiet ārstam par jebkādam šo simptomu izmaiņām.

Ārstēšanas beigās visas neizlietotās kapsulas jāatdod farmaceitam.

Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti – informācija sievietēm un vīriešiem

Jāievēro tālāk minētais atbilstoši Pomalidomide Krka grūtniecības nepieļaušanas programmā noteiktajam. Sievietēm, kas lieto Pomalidomide Krka, nedrīkst iestāties grūtniecība, bet vīrieši, kas lieto šīs zāles, nedrīkst apaugļot sievietes. Tas ir tāpēc, ka paredzams, ka pomalidomīds kaitē vēl nedzimušam bērnam. Jums un Jūsu partnerim/partnerei šo zāļu lietošanas laikā jāizmanto efektīvas kontracepcijas metodes.

Sievietes

Nelietojiet Pomalidomide Krka, ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību. Tas ir tāpēc, ka paredzams, ka šīs zāles kaitē vēl nedzimušam bērnam. Pirms ārstēšanas uzsākšanas pastāstiet ārstam, ja Jums var iestāties grūtniecība, pat ja Jums tas šķiet maz ticams.

Ja Jums var būt grūtniecība:

- Jums jālieto efektīvas kontracepcijas metodes 4 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas, visā ārstēšanas laikā un 4 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Konsultējieties ar ārstu par Jums atbilstošāko kontracepcijas metodi;
- katrā zāļu parakstīšanas reizē Jūsu ārsts nodrošinās, ka Jūs izprotat veicamos nepieciešamos pasākumus, lai nepieļautu grūtniecību;
- ārsts noorganizēs grūtniecības noteikšanas testus pirms ārstēšanas, ik pēc 4 nedēļām ārstēšanas laikā un 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām.

Ja, neraugoties uz grūtniecības nepieļaušanas pasākumiem, Jums iestājas grūtniecība:

- Jums tūlīt jāpārtrauc ārstēšanās un nekavējoties jākonsultējas ar ārstu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Pomalidomide Krka nokļūst cilvēka krūts pienā. Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti. Ārsts Jums dos padomu, vai bērna barošana ar krūti jāpārtrauc, vai to var turpināt.

Vīrieši

Pomalidomide Krka nokļūst vīrieša spermā

- Ja Jūsu partnere ir grūtniece vai viņai var būt grūtniecība, Jums jālieto prezervatīvi visā ārstēšanas laikā un 7 dienas pēc ārstēšanas beigām.
- Ja Jūsu partnerei grūtniecība iestājas laikā, kamēr Jūs lietojat Pomalidomide Krka, nekavējoties izstāstiet to ārstam. Arī Jūsu partnerei tas nekavējoties jāizstāsta ārstam.

Jūs nedrīkstat būt sēklas vai spermas donors ārstēšanas laikā un 7 dienas pēc ārstēšanas beigām.

Asins nodošana un asins analīzes

Jūs nedrīkstat būt asins donors ārstēšanas laikā un 7 dienas pēc ārstēšanas beigām. Pirms ārstēšanas ar Pomalidomide Krka un tās laikā Jums regulāri veiks asins analīzes. Tas ir tāpēc, ka šīs zāles var izraisīt asins šūnu, kuras palīdz cīnīties ar infekciju (baltās šūnas), un šūnu, kuras palīdz apturēt asiņošanu (trombocīti), skaita samazināšanos.

Ārsts lūgs Jūs veikt asins analīzes:

- pirms ārstēšanas,
- katru nedēļu pirmajās 8 ārstēšanas nedēļās,
- pēc tam vismaz vienu reizi mēnesī, kamēr vien lielosiet Pomalidomide Krka.

Atbilstoši šo testu rezultātiem ārsts var mainīt Pomalidomide Krka devu vai pārtraukt ārstēšanu. Arī Jūsu vispārējā veselības stāvokļa dēļ ārsts var mainīt devu vai pārtraukt ārstēšanu.

Bērni un pusaudži

Pomalidomide Krka nav ieteicams lietot bērniem un jauniešiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Pomalidomide Krka

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas jādara tāpēc, ka Pomalidomide Krka var ietekmēt citu zāļu darbības veidu. Arī dažas citas zāles var ietekmēt Pomalidomide Krka darbības veidu.

Īpaši pirms Pomalidomide Krka lietošanas pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- dažus pretsēnīšu līdzekļus, piemēram, ketokonazolu;
- dažas antibiotikas (piemēram, ciprofloksacīnu, enoksacīnu);
- noteiktus antidepresantus, piemēram, fluvoksamīnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažiem cilvēkiem Pomalidomide Krka lietošanas laikā var būt nogurums, reibonis, sāpīgas zudums, apjukums vai samazināta modrība. Ja tā notiek ar Jums, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet iekārtas vai mehānismus.

Pomalidomide Krka satur nātriju un izomaltu

Pomalidomide Krka satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Pomalidomide Krka satur izomaltu. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Pomalidomide Krka

Pomalidomide Krka Jums jāsaņem no ārsta, kuram ir pieredze multiplās mielomas ārstēšanā.

Vienmēr lietojiet savas zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Kad lietot Pomalidomide Krka kopā ar citām zālēm

Pomalidomide Krka kopā ar borteomibu un deksametazonu

- Lai iegūtu sīkāku informāciju par borteomiba un deksametazona lietošanu un iedarbību, skatīt to lietošanas instrukcijas.
- Pomalidomide Krka, borteomibu un deksametazonu lieto ārstēšanas ciklu veidā. Katrs cikls ilgst 21 dienu (3 nedēļas).
- Informāciju par to, ko lietot katrā 3 nedēļu cikla dienā, skatīt turpmāk tabulā:
 - katru dienu atrodi tabulā pareizo dienu, lai redzētu, kuras zāles jālieto;
 - dažās dienās Jums jālieto visas 3 zāles, dažās dienās tikai 2 vai 1 zāles, dažās dienās vispār nekas.

POM: Pomalidomide Krka; **BOR:** borteomibs; **DEX:** deksametazons

No 1. līdz 8. ciklam

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

Sākot no 9. cikla

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

- Pēc katra 3 nedēļu cikla pabeigšanas sāciet jaunu ciklu.

Pomalidomide Krka tikai ar deksametazonu

- Lai iegūtu sīkāku informāciju par deksametazona lietošanu un iedarbību, skatīt tā lietošanas instrukciju.
- Pomalidomide Krka un deksametazonu lieto ārstēšanas ciklu veidā. Katrs cikls ilgst 28 dienas (4 nedēļas).
- Informāciju par to, ko lietot katrā 4 nedēļu cikla dienā, skatīt turpmāk tabulā:
 - katru dienu atrodi tabulā pareizo dienu, lai redzētu, kuras zāles jālieto;
 - dažās dienās Jums jālieto abas zāles, dažās dienās tikai 1 zāles, dažās dienās vispār nekas.

POM: Pomalidomide Krka; **DEX:** deksametazons

Diena	Zāļu nosaukums	
	POM	DEX

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

- Pēc katra 4 nedēļu cikla pabeigšanas sāciet jaunu ciklu.

Cik daudz Pomalidomide Krka lietot ar citām zālēm

Pomalidomide Krka kopā ar bortezomibu un deksametazonu

- Pomalidomide Krka ieteicamā sākuma deva ir 4 mg dienā.
- Bortezomiba ieteicamo sākuma devu noteiks ārsts, pamatojoties uz Jūsu augumu un ķermeņa masu ($1,3 \text{ mg/m}^2$ ķermeņa virsmas laukuma).
- Deksametazona ieteicamā sākuma deva ir 20 mg dienā. Taču, ja Jūs esat vecāks par 75 gadiem, ieteicamā sākuma deva ir 10 mg dienā.

Pomalidomide Krka tikai ar deksametazonu

- Pomalidomide Krka ieteicamā deva ir 4 mg dienā.
- Deksametazona ieteicamā sākuma deva ir 40 mg dienā. Taču, ja Jūs esat vecāks par 75 gadiem, ieteicamā sākuma deva ir 20 mg dienā.

Pamatojoties uz Jūsu asins analīžu rezultātiem, vispārējo stāvokli, citām zālēm, kuras Jūs varētu lietot (piemēram, ciprofloksacīnu, enoksacīnu un fluvoksamīnu), un, ja ārstēšana izraisījusi blakusparādības (īpaši izsitumus vai pietūkumu), ārstam, iespējams, būs jāsamazina Pomalidomide Krka, bortezomiba vai deksametazona deva vai jāpārtrauc ārstēšana ar vienu vai vairākām no šīm zālēm.

Ja Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi, kamēr lietošiet šīs zāles, ārsts ļoti rūpīgi kontrolēs Jūsu stāvokli.

Kā lietot Pomalidomide Krka

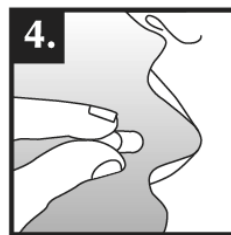
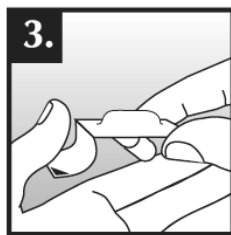
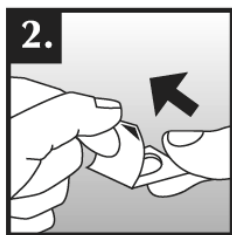
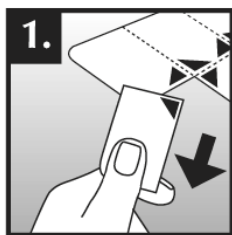
- Kapsulas nedrīkst lauzt, atvērt vai sakošļāt. Ja pulveris no salauztas kapsulas nokļūst uz ādas, ādu nekavējoties rūpīgi nomazgājiet ar ziepēm un ūdeni.
- Rīkojoties ar blisteri vai kapsulu, veselības aprūpes speciālistiem, aprūpētājiem un ģimenes locekļiem jāvalkā vienreizējās lietošanas cimdi. Pēc tam cimdi uzmanīgi jānovelk, lai nepieļautu iedarbību uz ādas, jāievieto noslēdzamā polietilēna maisā un jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Pēc tam rokas rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Grūtnieces vai sievietes, kurām ir aizdomas, ka viņām varētu būt grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar blisteri vai kapsulu.
- Kapsulas jānorij veselas, ieteicams, uzdzerot ūdeni.
- Kapsulas var lietot vai nu kopā ar uzturu, vai arī tukšā dūšā.
- Lietojiet kapsulas katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā.

Zāļu lietošana

Nemēģiniet izspiest kapsulas no blistera.

Lai kapsulu izņemtu no blistera:

1. Turiet blisteri pie malām un atdaliet vienu šūnu no blistera, viegli noplēšot pa punktoto līniju ap to.
2. Paceliet uz augšu folijas malu un novelciet pārklājumu.
3. Izkratiet kapsulu sauējā.
4. Norijiet kapsulu veselu, ieteicams, uzdzerot ūdeni.



Ārsts Jums ieteiks, kā un kad lietot Pomalidomide Krka, ja Jums ir nieru darbības traucējumi un Jūsu ārstēšanā izmanto dialīzi.

Ārstēšanas ar Pomalidomide Krka ilgums

Jums jāturpina ārstēšanas cikls, līdz ārsts liks tos pārtraukt.

Ja esat lietojis Pomalidomide Krka vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Pomalidomide Krka vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Pomalidomide Krka

Ja kādu dienu, kad tas jādara, esat aizmirsis lietot Pomalidomide Krka, lietojiet nākamo kapsulu nākamajā dienā kā parasti. Nepalieliniet lietojamo kapsulu skaitu, lai aizvietotu iepriekšējā dienā izlaisto Pomalidomide Krka devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Pārtrauciet lietot Pomalidomide Krka un nekavējoties dodieties pie ārsta, ja Jūs novērojat kādu no šādām nopietnajām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska ārstēšana:

- drudzis, drebuļi, sāpes kaklā, klepus, čūlas mutē vai kādas citas infekcijas pazīmes (balto asins šūnu, kas cīnās ar infekciju, mazāka skaits dēļ);
- asiņošana vai asinsizplūdums bez iemesla, ieskaitot deguna asiņošanu un zarnu vai kuņģa asiņošanu (ietekmes uz asins šūnām, ko sauc par trombocītiem, dēļ);
- ātra elpošana, ātrs pulss, drudzis un drebuļi, ļoti maza urīna daudzuma izvadīšana vai tā nav, slikta dūša un vemšana, apjukums, bezsamaņa (asins infekcijas, ko sauc par sepsi vai septisko šoku, dēļ);
- smaga, pastāvīga vai asiņaina caureja (iespējams, ar sāpēm vēderā vai drudzi), ko izraisa baktērijas, kuras sauc par *Clostridium difficile*;
- sāpes krūtīs vai sāpes un pietūkums kājās, īpaši apakšstilbos vai lielos (ko izraisa asins receklis);
- elpas trūkums (ko izraisa smaga krūškurvja infekcija, plaušu iekaisums, sirds mazspēja vai asins receklis);
- sejas, lūpu, mēles un rīkles tūska, kuras dēļ ir grūti elpot (nopietnu alerģisku reakciju veidu, ko sauc par angioedēmu un anafilaktisku reakciju, dēļ);
- noteikti ādas vēža veidi (plakano šūnu karcinoma un bazālo šūnu karcinoma), kas var izmainīt ādas izskatu vai izraisīt veidojumus uz tās. Ja Pomalidomide Krka lietošanas laikā pamanāt ādas izmaiņas, pēc iespējas ātrāk pastāstiet to ārstam;
- B hepatīta infekcijas atkārtotāšanās, kas var izraisīt ādas un acu dzelti, tumši brūnas krāsas urīnu, sāpes vēdera labajā pusē, drudzi un sliktu dūšu vai vemšanu. Ja pamanāt kādu no šiem simptomiem, nekavējoties pastāstiet to ārstam;
- plaši izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra, palielināti limfmezgli un citu ķermeņa orgānu iesaiste (zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, kas ir pazīstama arī kā DRESS jeb paaugstinātas jutības pret zālēm sindroms, toksiska epidermas nekrolīze vai Stīvensa-Džonsona sindroms). Pārtrauciet lietot pomalidomīdu, ja Jums attīstās šie simptomi, un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai meklējiet medicīnisku palīdzību. Skatīt arī 2. punktu.

Pārtrauciet lietot Pomalidomide Krka un nekavējoties dodieties pie ārsta, ja Jūs novērojat kādu no iepriekš minētajām nopietnajām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska ārstēšana.

Citas blakusparādības

Ļoti biežas (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- elpas trūkums (aizdusa);
- plaušu infekcijas (pneimoniya un bronhīts);
- deguna, deguna blakusdobumu un kakla infekcijas, ko izraisījušas baktērijas vai vīrusi;
- gripai līdzīgi simptomi (gripa);
- mazs sarkano asins šūnu skaits, kas var izraisīt anēmiju, kuras sekas ir nogurums un nespēks;
- zems kālija līmenis asinīs (hipokaliēmija), kas var izraisīt nespēku, muskuļu krampjus, sāpes muskuļos, sirdsklauves, tirpšanu vai nejutīgumu, aizdusu, garastāvokļa izmaiņas;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- ātra un neregulāra sirdsdarbība (priekškambaru mirdzēšana);
- ēstgribas zudums;
- aizcietējums, caureja vai slikta dūša;
- vemšana;
- sāpes vēderā;
- enerģijas trūkums;
- apgrūtināta iemigšana vai palikšana miega stāvoklī;
- reibonis, trīce;
- muskuļu krampji, muskuļu vājums;
- kaulu sāpes, sāpes mugurā;
- nejutīgums, tirpšanas vai dedzināšanas sajūta ādā, sāpes plaukstās vai pēdās (perifēriska sensorā neiropātija);

- vispārēja tūska, ieskaitot roku vai kāju tūsku;
- izsitumi;
- urīnceļu infekcija, kas var izraisīt dedzinošu sajūtu urinējot vai biežāku vajadzību urinēt.

Biežas (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- kritieni;
- asiņošana galvaskausā;
- samazināta spēja kustināt vai sajūst (jutīgums) plaukstas, rokas, pēdas un kājas nerva bojājuma dēļ (perifēriska sensori motora neiropātija);
- nejutīgums, nieze un ādas notirpuma un durstīšanas sajūta (parestēzija);
- griešanās sajūta galvā, kuras dēļ ir grūti piecelties un normāli kustēties;
- šķīdruma izraisīts pietūkums;
- nātrene (urtikārija);
- ādas nieze;
- jostas roze;
- sirdslēkme (sāpes krūtīs, kas izplatās uz rokām, kaklu, žokli, svīšanas sajūta un elpas trūkums, slikta pašsajūta vai vemšana);
- sāpes krūtīs, krūškurvja infekcija;
- paaugstināts asinsspiediens;
- vienlaicīga eritrocītu, leukocītu un trombocītu skaita samazināšanās (pancitopēnija), kā dēļ Jums vieglāk sāksies asiņošana un veidosies zilumi. Varat just nogurumu, vājumu un elpas trūkumu, un Jums ir lielāka iespēja saslimt ar infekcijas slimībām;
- samazināts limfocītu (viens no leukocītu veidiem) skaits, ko bieži izraisa infekcija (limfopēnija);
- zems magnija līmenis asinīs (hipomagnēmija), kas var izraisīt nogurumu, vispārēju vājumu, muskuļu krampjus, uzbudināmību, kā arī zemu kalcija līmeni asinīs (hipokalcēmija), kas var izraisīt nejutīgumu un/vai plaukstu, pēdu vai lūpu tirpšanu, muskuļu krampjus, muskuļu vājumu, reiboni, apjukumu;
- zems fosfāta līmenis asinīs (hipofosfatēmija), kas var izraisīt muskuļu vājumu un uzbudināmību vai apjukumu;
- augsts kalcija līmenis asinīs (hiperkalcēmija), kas var izraisīt refleksu palēnināšanos un skeleta muskuļu vājumu;
- augsts kālija līmenis asinīs, kas var izraisīt patoloģisku sirds darbību;
- zems nātrijs līmenis asinīs, kas var izraisīt nogurumu un apjukumu, muskuļu raustīšanos, krampju lēkmes (epilepsijas lēkmes) vai komu;
- augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt artrīta veidu, ko sauc par podagru;
- zems asinsspiediens, kas var izraisīt reiboni vai samaņas zudumu;
- sāpes mutē vai sausa mute;
- garšas izmaiņas;
- vēdera uzpūšanās;
- apjukums;
- nomāktība (nomākts garastāvoklis);
- apziņas zudums, samaņas zudums;
- acs apduļķošanās (katarakta);
- nieru bojājums;
- nespēja izvadīt urīnu;
- novirzes aknu funkcionālo testu rezultātos;
- sāpes iegurnī;
- ķermeņa masas samazināšanās.

Retākas (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- trieka (insults);
- aknu iekaisums (hepatīts), kas var izraisīt ādas niezi, ādas un acu baltumu dzelti (dzeltenā kaite), bālas nokrāsas izkārnījumus, tumšas nokrāsas urīnu un sāpes vēderā;
- vēža šūnu sabrukšana, kas izraisa toksisku savienojumu izdalīšanos asinsritē (audzēja sabrukšanas sindroms). Tas var izraisīt nieru darbības traucējumus;
- samazināta vairogdziedzera aktivitāte, kas var izraisīt tāds simptomus kā nogurums, letargija,

muskuļu vājums, lēna sirdsdarbība, ķermeņa masas palielināšanās.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- norobežota orgāna transplantāta (piemēram, sirds vai aknu) atgrūšana.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Pomalidomide Krka

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Ārstēšanas beigās neizlietotās zāles jāatdod atpakaļ farmaceitam. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Pomalidomide Krka satur

- Aktīvā viela ir pomalidomīds.
- Citas sastāvdaļas kapsulas saturā ir izomalts, krospovidons (A tips), mazaizvietota hidroksipropilceluloze un nātrijs stearilfumarāts.

Pomalidomide Krka 1 mg cietās kapsulas:

- Katra cietā kapsula satur 1 mg pomalidomīda.
- Citas sastāvdaļas kapsulas apvalkā ir: želatīns, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), indigo karmīns (E132) un uzdrukas tinte (šellaka, melnais dzelzs oksīds (E172), kālija hidroksīds).

Pomalidomide Krka 2 mg cietās kapsulas:

- Katra cietā kapsula satur 2 mg pomalidomīda.
- Citas sastāvdaļas kapsulas apvalkā ir: želatīns, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), indigo karmīns (E132) un uzdrukas tinte (šellaka, titāna dioksīds (E171), kālija hidroksīds).

Pomalidomide Krka 3 mg cietās kapsulas:

- Katra cietā kapsula satur 3 mg pomalidomīda.
- Citas sastāvdaļas kapsulas apvalkā ir: želatīns, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), indigo karmīns (E132) un uzdrukas tinte (šellaka, titāna dioksīds (E171), kālija hidroksīds).

Pomalidomide Krka 4 mg cietās kapsulas:

- Katra cietā kapsula satur 4 mg pomalidomīda.
- Citas sastāvdaļas kapsulas apvalkā ir: želatīns, titāna dioksīds (E171), indigo karmīns (E132) un uzdrukas tinte (šellaka, titāna dioksīds (E171), kālija hidroksīds).

Skatīt 2. punktu "Pomalidomide Krka satur nātriju un izomaltu".

Pomalidomide Krka ārējais izskats un iepakojums

Pomalidomide Krka 1 mg cietās kapsulas (kapsulas)

2. izmēra cietās, želatīna kapsulas. Kapsulas garums: 17,3±0,5 mm. Kapsulas korpuss ir gaiši dzeltens līdz brūni dzeltens ar melnu atzīmi 1. Kapsulas vāciņš ir zils. Kapsulas saturs ir gaiši dzeltens līdz dzeltens pulveris.

Pomalidomide Krka 2 mg cietās kapsulas (kapsulas)

2. izmēra cietās, želatīna kapsulas. Kapsulas garums: 17,3±0,5 mm. Kapsulas korpuss ir oranžs līdz brūni oranžs ar baltu atzīmi 2. Kapsulas vāciņš ir zils. Kapsulas saturs ir gaiši dzeltens līdz dzeltens pulveris.

Pomalidomide Krka 3 mg cietās kapsulas (kapsulas)

2. izmēra cietās, želatīna kapsulas. Kapsulas garums: 17,3±0,5 mm. Kapsulas korpuss ir zilganzaļš ar baltu atzīmi 3. Kapsulas vāciņš ir zils. Kapsulas saturs ir gaiši dzeltens līdz dzeltens pulveris.

Pomalidomide Krka 4 mg cietās kapsulas (kapsulas)

2. izmēra cietās, želatīna kapsulas. Kapsulas garums: 17,3±0,5 mm. Kapsulas korpuss ir gaiši zils ar baltu atzīmi 4. Kapsulas vāciņš ir zils. Kapsulas saturs ir gaiši dzeltens līdz dzeltens pulveris.

Pomalidomide Krka ir pieejams kastītēs, kas satur 14 x 1 vai 21 x 1 cieto kapsulu noplēšot atveramos, bērniem neatveramos, perforētos dozējamu vienību blisteros (kalendārais iepakojums).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

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

Ελλάδα

BIANE 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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

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)

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.