

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imnovid 1 mg kapsułki twarde  
Imnovid 2 mg kapsułki twarde  
Imnovid 3 mg kapsułki twarde  
Imnovid 4 mg kapsułki twarde

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Produkt leczniczy Imnovid 1 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 1 mg pomalidomidu.

### Produkt leczniczy Imnovid 2 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 2 mg pomalidomidu.

### Produkt leczniczy Imnovid 3 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 3 mg pomalidomidu.

### Produkt leczniczy Imnovid 4 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 4 mg pomalidomidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

### Produkt leczniczy Imnovid 1 mg kapsułki twarde

Kapsułka żelatynowa twarda, rozmiar 4, z ciemnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i żółtym nieprzezroczystym korpusem, z nadrukiem „POML” białym tuszem i „1 mg” czarnym tuszem.

### Produkt leczniczy Imnovid 2 mg kapsułki twarde

Kapsułka żelatynowa twarda, rozmiar 2, z ciemnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i pomarańczowym nieprzezroczystym korpusem, z nadrukiem „POML 2 mg” białym tuszem.

### Produkt leczniczy Imnovid 3 mg kapsułki twarde

Kapsułka żelatynowa twarda, rozmiar 2, z ciemnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i zielonym nieprzezroczystym korpusem, z nadrukiem „POML 3 mg” białym tuszem.

Produkt leczniczy Imnovid 4 mg kapsułki twarde

Kapsułka żelatynowa twarda, rozmiar 2, z ciemnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i niebieskim nieprzezroczystym korpusem, z nadrukiem „POML 4 mg” białym tuszem.

**4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE****4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid.

Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia zawierające zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

**4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie musi być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarzy, którzy mają doświadczenie w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Dawkowanie kontnuuje się lub modyfikuje na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

- *Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem*

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Imnovid to 4 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1 do 14, w powtarzanych 21-dniowych cyklach.

Pomalidomid podaje się w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, w sposób przedstawiony w Tabeli 1.

Zalecana dawka początkowa bortezomibu to 1,3 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na dobę, dożylnie lub podskórnie, w dniach wskazanych w Tabeli 1. Zalecana dawka deksametazonu to 20 mg doustnie raz na dobę, w dniach wskazanych w Tabeli 1.

Leczenie z zastosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności.

**Tabela 1. Zalecany schemat dawkowania produktu leczniczego Imnovid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem**

Cykle 1–8	Dzień (21-dniowego cyklu)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomid (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•								
Bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	•			•				•			•										
Deksametazon (20 mg)*	•	•		•	•			•	•		•	•									

Cykl 9 i kolejne	Dzień (21-dniowego cyklu)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomid (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•								
Bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	•							•													

Deksametazon (20 mg)\*

\* W przypadku pacjentów w wieku &gt; 75 lat, patrz punkt „Szczególne grupy pacjentów”.

Dostosowanie dawki pomalidomidu lub przerwanie leczenia

Warunkiem rozpoczęcia nowego cyklu leczenia pomalidomidem jest liczba neutrofilii  $\geq 1 \times 10^9/l$  oraz liczba płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9/l$ .

Wytyczne dotyczące przerywania leczenia lub zmniejszania dawki pomalidomidu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 2, natomiast poziomy dawek określono w Tabeli 3 poniżej:

**Tabela 2. Wytyczne dotyczące dostosowania dawki pomalidomidu<sup>o</sup>**

<b>Toksyczność</b>	<b>Dostosowanie dawki</b>
<b><u>Neutropenia*</u></b> ANC** < $0,5 \times 10^9/l$ lub gorączka neutropeniczna (gorączka $\geq 38,5^\circ C$ i ANC < $1 \times 10^9/l$ )	Przerwać leczenie pomalidomidem na resztę cyklu. Wykonywać CBC*** raz w tygodniu.
ANC powróci do $\geq 1 \times 10^9/l$	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Ponownie zmniejszy się do < $0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie pomalidomidem.
ANC powróci do $\geq 1 \times 10^9/l$	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
<b><u>Trombocytopenia</u></b> Liczba płytek krwi < $25 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie pomalidomidem na resztę cyklu. Wykonywać CBC*** raz w tygodniu.
Liczba płytek krwi powróci do $\geq 50 \times 10^9/l$	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Ponownie zmniejszy się do < $25 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie pomalidomidem.
Liczba płytek krwi powróci do $\geq 50 \times 10^9/l$	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
<b><u>Wysypka</u></b> Wysypka = 2–3. stopnia	Rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia pomalidomidem.
Wysypka = 4. stopnia lub wysypka z powstawaniem pęcherzy (w tym obrzęk naczyńnioruchowy, wysypka złuszcząca lub pęcherzowa bądź podejrzenie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS — <i>Stevens-Johnson Syndrome</i> ), toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. TEN — <i>Toxic Epidermal Necrolysis</i> ) lub wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (ang. DRESS — <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> )).	Trwale zakończyć leczenie (patrz punkt 4.4).
<b><u>Inne</u></b> Inne działania niepożądane stopnia $\geq 3$ . związane z pomalidomidem	Przerwać leczenie pomalidomidem na resztę cyklu. Wznowić leczenie w następnym cyklu w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki (by móc

	wznović leczenie, konieczne jest ustąpienie działania niepożądanego lub zmniejszenie się jego nasilenia do $\leq 2$ . stopnia).
--	---

<sup>∞</sup>Wytyczne dotyczące zmniejszania dawki przedstawione w tej tabeli odnoszą się do pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem.

\*W przypadku wystąpienia neutropenii lekarz powinien rozważyć zastosowanie czynników wzrostu. \*\*ANC – bezwzględna liczba neutrofilii (*ang. Absolute Neutrophil Count*); \*\*\*CBC – morfologia krwi z rozmazem (*ang. Complete Blood Count*).

**Tabela 3. Zmniejszanie dawki pomalidomidu<sup>∞</sup>**

Poziom dawki	Doustna dawka pomalidomidu
Dawka początkowa	4 mg
Poziom dawki -1	3 mg
Poziom dawki -2	2 mg
Poziom dawki -3	1 mg

<sup>∞</sup>Zmniejszanie dawki przedstawione w tej tabeli odnosi się do pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem.

Jeśli działania niepożądane występują po zmniejszeniu dawki do 1 mg, należy zakończyć podawanie produktu leczniczego.

#### Silne inhibitory CYP1A2

Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), należy zmniejszyć dawkę pomalidomidu o 50% (patrz punkty 4.5 i 5.2).

#### *Dostosowanie dawki bortezomibu lub przerwanie leczenia*

Wytyczne dotyczące przerywania leczenia i zmniejszania dawki bortezomibu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych lekarze mogą znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) bortezomibu.

#### *Dostosowanie dawki deksametazonu lub przerwanie leczenia*

Wytyczne dotyczące przerywania leczenia i zmniejszania dawki deksametazonu stosowanego w małej dawce w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabelach 4 i 5 poniżej. Jednak decyzje dotyczące przerywania lub wznawiania leczenia powinien podejmować lekarz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

**Tabela 4. Wytyczne dotyczące dostosowania dawki deksametazonu**

Toksyczność	Dostosowanie dawki
Dyspepsja = 1-2. stopnia	Utrzymać dawkę i zastosować leczenie antagonistami receptorów histaminowych (H <sub>2</sub> ) lub odpowiednikiem. Jeśli objawy nie ustępują, obniżyć dawkę o jeden poziom.
Dyspepsja $\geq 3$ . stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu uzyskania kontroli nad objawami. Dodać antagonistę receptora H <sub>2</sub> lub odpowiednik i wznović leczenie w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Obrzęk $\geq 3$ . stopnia	W razie potrzeby zastosować leki diuretyczne i obniżyć dawkę o jeden poziom.

<b>Toksyczność</b>	<b>Dostosowanie dawki</b>
Splątanie lub wahania nastroju $\geq 2$ . stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu ustąpienia objawów. Wznowić leczenie w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Oslabienie mięśni $\geq 2$ . stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu osłabienia mięśni $\leq 1$ . stopnia. Wznowić leczenie w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Hiperglikemia $\geq 3$ . stopnia	Obniżyć dawkę o jeden poziom. W razie konieczności zastosować insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące.
Ostre zapalenie trzustki	Usunąć deksametazon ze schematu leczenia.
Inne działania niepożądane $\geq 3$ . stopnia związane z deksametazonem	Zaprzestać podawania deksametazonu do momentu złagodzenia działań niepożądanych do $\leq 2$ . stopnia. Wznowić leczenie w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.

Jeśli objawy toksyczności nie ustąpią w ciągu 14 dni, leczenie deksametazonem należy wznowić w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.

**Tabela 5. Zmniejszanie dawki deksametazonu**

<b>Poziom dawki</b>	<b>Wiek <math>\leq 75</math> lat Dawka (cykle 1–8: dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 21-dniowego cyklu; cykl <math>\geq 9</math>: dni 1, 2, 8, 9 21-dniowego cyklu)</b>	<b>Wiek <math>&gt; 75</math> lat Dawka (cykle 1–8: dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 21-dniowego cyklu; cykl <math>\geq 9</math>: dni 1, 2, 8, 9 21-dniowego cyklu)</b>
Dawka początkowa	20 mg	10 mg
Poziom dawki -1	12 mg	6 mg
Poziom dawki -2	8 mg	4 mg

Należy zakończyć leczenie deksametazonem, jeśli pacjent w wieku  $\leq 75$  lat nie toleruje dawki 8 mg lub jeśli pacjent w wieku  $> 75$  lat nie toleruje dawki 4 mg.

W przypadku trwałego zakończenia podawania dowolnego produktu leczniczego wchodzącego w skład schematu leczenia dalsze podawanie pozostałych produktów leczniczych zależy od decyzji lekarza.

- *Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem*

Zalecana dawka początkowa to 4 mg pomalidomidu doustnie raz na dobę w dniach od 1 do 21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach.

Zalecana dawka deksametazonu to 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu leczenia.

Leczenie z zastosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności.

*Dostosowanie dawki pomalidomidu lub przerwanie leczenia*

Wytyczne dotyczące przerywania leczenia i zmniejszania dawki pomalidomidu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabelach 2 i 3.

*Dostosowanie dawki deksametazonu lub przerwanie leczenia*

Wytyczne dotyczące dostosowywania dawki deksametazonu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 4. Wytyczne dotyczące zmniejszania dawki deksametazonu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 6 poniżej. Jednak decyzje na temat przerywania lub wznowiania leczenia powinien podejmować lekarz zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

**Tabela 6. Zmniejszanie dawki deksametazonu**

Poziom dawki	Wiek $\leq$ 75 lat Dni 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu leczenia	Wiek $>$ 75 lat Dni 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu leczenia
Dawka początkowa	40 mg	20 mg
Poziom dawki -1	20 mg	12 mg
Poziom dawki -2	10 mg	8 mg

Należy zakończyć leczenie deksametazonem, jeśli pacjent w wieku  $\leq$  75 lat nie toleruje dawki 10 mg lub jeśli pacjent w wieku  $>$  75 lat nie toleruje dawki 8 mg.

Szczególne grupy pacjentów*Pacjenci w podeszłym wieku*

- *Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki pomalidomidu.

Informacje na temat bortezomibu podawanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Imnovid można znaleźć w odpowiedniej aktualnej ChPL.

U osób w wieku  $>$  75 lat dawka początkowa deksametazonu wynosi:

- w cyklach od 1 do 8: 10 mg raz na dobę w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 każdego 21-dniowego cyklu;
- w cyklu 9 i kolejnych: 10 mg raz na dobę w dniach 1, 2, 8 i 9 każdego 21-dniowego cyklu.

- *Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki pomalidomidu.

U osób w wieku  $>$  75 lat dawka początkowa deksametazonu wynosi:

- 20 mg raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu leczenia.

*Zaburzenia czynności wątroby*

Pacjenci, u których całkowite stężenie bilirubiny w osoczu krwi  $>$  1,5 x GGN (górną granicę normy) byli wyłączeni z badań klinicznych. Zaburzenia czynności wątroby mają nieznaczny wpływ na farmakokinetykę pomalidomidu (patrz punkt 5.2). U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (zgodnie z klasyfikacją Childa-Pugha), nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej pomalidomidu. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy jednak starannie monitorować w celu wykrycia działań niepożądanych, a w razie potrzeby należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie pomalidomidem.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki pomalidomidu. W dniu, w którym pacjent jest poddawany hemodializie, pomalidomid należy przyjąć po hemodializie.

#### *Dzieci i młodzież*

Brak wskazań do stosowania pomalidomidu u dzieci w wieku 0-17 lat w szpiczaku mnogim.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki twarde Imnovid należy przyjmować doustnie o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać (patrz punkt 6.6). Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą, razem z pokarmem lub bez pokarmu. Jeśli pacjent zapomniał przyjąć dawkę pomalidomidu w dniu, kiedy powinna zostać przyjęta, powinien przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W celu wyjęcia kapsułki z blistra, kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie z jednej strony, zmniejszając w ten sposób ryzyko jej zniekształcenia lub uszkodzenia.

Informacje na temat produktów leczniczych podawanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Imnovid można znaleźć w odpowiedniej aktualnej ChPL.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Ciąża.
- Kobiety mogące zajść w ciążę, chyba, że spełnione są wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Pacjenci płci męskiej niezdolni do przestrzegania metod antykoncepcji lub postępowania zgodnie z ich wymaganiami (patrz punkt 4.4).
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Informacje na temat innych produktów leczniczych podawanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Imnovid można znaleźć w odpowiedniej aktualnej ChPL.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Teratogenność

W okresie ciąży stosowanie pomalidomid jest przeciwwskazane, ponieważ można spodziewać się działania teratogennego pomalidomidu. Pomalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Stwierdzono, że pomalidomid stosowany w okresie głównej organogenezy wykazuje działanie teratogenne u szczurów i królików (patrz punkt 5.3).

Wszystkie pacjentki muszą spełniać warunki programu zapobiegania ciąży, chyba że istnieją wiarygodne dowody, że pacjentka nie może zajść w ciążę.

##### Kryteria określające, że kobieta jest niezdolna do zajścia w ciążę

Pacjentka lub partnerka pacjenta jest uznawana za niezdolną do zajścia w ciążę, jeśli spełnia co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

- wiek  $\geq 50$  lat i naturalny brak menstruacji przez  $\geq 1$  rok (brak menstruacji po leczeniu przeciwnowotworowym lub w czasie karmienia piersią nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę),
- przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa,



- uprzednia obustronna resekcja jajników z jajowodami lub histerektomia,
- genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

### Poradnictwo

Pomalidomid jest przeciwwskazany u kobiet mogących zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie z poniższych warunków.

- Pacjentka rozumie spodziewane ryzyko teratogenności leku dla płodu.
- Pacjentka rozumie konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji bez przerwy przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres trwania leczenia i przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.
- Nawet, jeśli kobieta mogąca zajść w ciążę ma zanik menstruacji (amenorrhoea), musi przestrzegać wszystkich zaleceń dotyczących skutecznej antykoncepcji.
- Pacjentka jest w stanie stosować i przestrzegać skutecznych metod antykoncepcji.
- Pacjentka została poinformowana i rozumie potencjalne następstwa ciąży oraz konieczność natychmiastowego skonsultowania się z lekarzem w przypadku podejrzenia zajścia w ciążę.
- Pacjentka rozumie konieczność rozpoczęcia leczenia zaraz po wydaniu jej pomalidomidu, poprzedzonym uzyskaniem ujemnego wyniku testu ciążowego.
- Pacjentka rozumie konieczność wykonywania testów ciążowych i zgadza się na ich wykonywanie nie rzadziej niż co 4 tygodnie, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów.
- Pacjentka potwierdza, że rozumie zagrożenia i niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem pomalidomidu.

W przypadku kobiet mogących zajść w ciążę lekarz przepisujący produkt leczniczy musi upewnić się, że:

- pacjentka przestrzega zasad programu zapobiegania ciąży, w tym uzyskać potwierdzenie odpowiedniego stopnia ich zrozumienia,
- pacjentka wyraziła zgodę na wspomniane powyżej warunki.

W przypadku mężczyzn zażywających pomalidomid, dane dotyczące farmakokinetyki wykazały, że pomalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w trakcie leczenia. W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególne populacje z potencjalnie wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, mężczyźni zażywający pomalidomid muszą spełniać następujące warunki:

- Zrozumieć spodziewane ryzyko teratogenności leku w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę.
- Zrozumieć konieczność używania prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę niestosującą skutecznej antykoncepcji przez cały okres leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i 7 dni po przerwaniu i (lub) zakończeniu leczenia. Dotyczy to także pacjentów płci męskiej po zabiegu wazektomii, którzy powinni używać prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę, ponieważ płyn nasienny, pomimo nieobecności plemników, może w dalszym ciągu zawierać pomalidomid.
- Zrozumieć, że jeśli partnerka zajdzie w ciążę podczas, gdy mężczyzna jest w trakcie leczenia pomalidomidem lub 7 dni po zakończeniu leczenia, powinien on natychmiast poinformować o tym lekarza oraz że zaleca się, aby partnerka skontaktowała się z lekarzem specjalizującym się lub mającym doświadczenie w teratologii, w celu oceny i uzyskania porady.

### Antykoncepcja

Kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować co najmniej jedną właściwą metodę antykoncepcji przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia, przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia pomalidomidem i nawet w przypadku przerwy w stosowaniu leku, jeśli pacjentka nie zobowiąże się do bezwzględnej i ciągłej abstynencji seksualnej potwierdzonej co miesiąc. Jeśli pacjentka nie stosowała skutecznej antykoncepcji, musi zostać skierowana do właściwie

przeszkolonego pracownika opieki zdrowotnej w celu uzyskania porady dotyczącej zapobiegania ciąży, by można było rozpocząć stosowanie antykoncepcji.

Odpowiednie metody zapobiegania ciąży mogą obejmować następujące przykłady:

- implant,
- wewnątrzmaciczny system hormonalny uwalniający lewonorgestrel,
- octan medroksyprogesteronu w postaci depot (o przedłużonym uwalnianiu),
- sterylizacja przez podwiązanie jajowodów,
- życie seksualne tylko z mężczyzną po wazektomii; wazektomia musi zostać potwierdzona dwoma ujemnymi badaniami spermy,
- pigułki hamujące owulację, zawierające tylko progesteron (tzn. dezogestrel).

Ze względu na zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim przyjmujących pomalidomid i deksametazon, stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjentka aktualnie stosuje złożone doustne środki antykoncepcyjne, powinna zmienić stosowaną metodę antykoncepcyjną na jedną ze skutecznych metod wymienionych powyżej. Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej utrzymuje się przez 4–6 tygodni po zaprzestaniu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednoczesne stosowanie deksametazonu może zmniejszać skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5).

Implanty i systemy wewnątrzmaciczne uwalniające lewonorgestrel zwiększają ryzyko zakażenia w trakcie ich umieszczania oraz nieregularnego krwawienia z pochwy. Należy rozważyć podanie zapobiegawczo antybiotyków, szczególnie u pacjentek z neutropenią.

Nie zaleca się stosowania wewnątrzmacicznych wkładek uwalniających miedź ze względu na potencjalne ryzyko zakażenia w trakcie ich umieszczania i utratę krwi menstruacyjnej, co może pogorszyć stan pacjentów z ostrą neutropenią lub ostrą trombocytopenią.

### Testy ciążowe

U kobiet mogących zajść w ciążę jest konieczne wykonanie pod nadzorem lekarza testów ciążowych o minimalnej czułości 25 mIU/ml zgodnie z miejscową praktyką, jak opisano poniżej. Wymóg ten obejmuje kobiety mogące zajść w ciążę, które bezwzględnie i nieprzerwanie zachowują abstynencję seksualną. W idealnym przypadku test ciążowy, wypisanie recepty i wydanie leku powinny odbyć się tego samego dnia. Kobietom mogącym zajść w ciążę, pomalidomid powinien zostać wydany w ciągu 7 dni od jego przepisania.

#### *Przed rozpoczęciem leczenia*

Konieczne jest wykonanie testu ciążowego pod nadzorem lekarza w trakcie wizyty, podczas której został przepisany pomalidomid, lub w ciągu 3 dni poprzedzających wizytę u lekarza przepisującego lek, jeśli pacjentka stosowała skuteczną antykoncepcję co najmniej przez ostatnie 4 tygodnie. Test musi potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży w trakcie rozpoczynania leczenia pomalidomidem.

#### *Obserwacja kontrolna i zakończenie leczenia*

Test ciążowy wykonywany pod nadzorem lekarza musi być powtarzany nie rzadziej niż co 4 tygodnie, w tym co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów. Testy ciążowe powinny być wykonywane w dniu wizyty, podczas której został przepisany lek, lub w ciągu 3 dni poprzedzających wizytę u lekarza przepisującego lek.

### Dodatkowe środki ostrożności

Należy poinformować pacjentów, aby nigdy nie przekazywali tego leku innej osobie oraz aby zwrócili wszelkie niewykorzystane kapsułki do apteki po zakończeniu leczenia.

Podczas leczenia pomalidomidem (włącznie z przerwami w podawaniu produktu leczniczego) oraz przez 7 dni po zakończeniu przyjmowania pomalidomidu pacjent nie może oddawać krwi, nasienia lub spermy.

#### Materiały edukacyjne, ograniczenia w zakresie przepisywania oraz wydawania leku

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dostarczy pracownikom opieki zdrowotnej materiały edukacyjne, aby ułatwić pacjentom uniknięcie ekspozycji płodu na pomalidomid i podkreślić ostrzeżenia dotyczące teratogenności pomalidomidu, oraz dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i wskazówki o konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz przepisujący lek musi poinformować pacjentów płci męskiej i żeńskiej o znanym zagrożeniu związanym z działaniem teratogennym leku oraz o ścisłych zasadach postępowania dotyczących zapobiegania ciąży określonych w programie zapobiegania ciąży, a także przekazać odpowiednią broszurę edukacyjną dla pacjenta, kartę pacjenta i (lub) narzędzie równoważne, zgodne z wdrożonym krajowym systemem kart dla pacjentów. Krajowy system kontrolowanej dystrybucji został wprowadzony w porozumieniu z odpowiednimi władzami krajowymi. Krajowy system kontrolowanej dystrybucji obejmuje wykorzystanie kart pacjenta i (lub) równoważnego narzędzia do kontrolowania przepisywania i (lub) wydawania leku oraz zbierania szczegółowych danych związanych ze wskazaniem, mający na celu monitorowanie wykorzystania produktu leczniczego poza wskazaniami na terenie danego kraju. W sytuacji idealnej, przeprowadzenie testu ciążowego, wystawienie recepty oraz wydanie leku powinno mieć miejsce tego samego dnia. Wydanie pomalidomidu kobietom mogącym zajść w ciążę powinno nastąpić w ciągu 7 dni po wystawieniu recepty, po przeprowadzeniu nadzorowanego przez pracownika opieki zdrowotnej testu ciążowego z wynikiem negatywnym. Kobietom mogącym zajść w ciążę można przepisać produkt leczniczy maksymalnie na 4 tygodnie leczenia, natomiast wszystkim pozostałym pacjentom maksymalnie na 12 tygodni leczenia.

#### Hematologiczne zdarzenia niepożądane

Neutropenia była, przed niedokrwistością i trombocytopenią, najczęściej zgłaszanym hematologicznym działaniem niepożądanym 3. lub 4. stopnia u pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim. Pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich hematologiczne reakcje niepożądane, szczególnie neutropenia. Należy pouczyć pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali epizody gorączki. Lekarze powinni obserwować, czy nie występują u pacjentów objawy krwawienia, w tym krwawienia z nosa, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że zwiększają ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.8). Morfologia krwi z rozmazem powinna być monitorowana na początku leczenia, raz w tygodniu przez 8 pierwszych tygodni leczenia, a następnie raz w miesiącu. Konieczne może być dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2). U pacjentów może być konieczne zastosowanie produktów krwiopochodnych i (lub) czynników wzrostu.

#### Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe

U pacjentów przyjmujących pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub w skojarzeniu z deksametazonem wystąpiły żyłne zdarzenia zatorowo-zakrzepowe (głównie zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowe (zawał mięśnia sercowego oraz udar mózgu). Pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej – w tym z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy – powinni być poddani dokładnej obserwacji. Należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich czynników ryzyka, w przypadku których jest to możliwe (np. palenie, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali się do lekarza, jeśli zaobserwują następujące objawy: duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęk ramienia lub nogi. Zaleca się (jeśli nie jest to przeciwwskazane) leczenie przeciwzakrzepowe (np. kwasem acetylosalicylowym, warfaryną, heparyną lub kłopidogrelem), zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję dotyczącą zastosowania działań profilaktycznych należy podjąć po dokładnej ocenie czynników ryzyka dla określonego pacjenta. W badaniach klinicznych pacjenci otrzymywali

zapobiegawczo kwas acetylosalicylowy lub inne leczenie przeciwzakrzepowe. Stosowanie czynników wpływających na erytropoezę niesie ryzyko zdarzeń zakrzepowych, w tym zakrzepowo-zatorowych. Z tego względu czynniki wpływające na erytropoezę lub inne leki mogące zwiększać ryzyko zdarzeń zatorowo-zakrzepowych, powinny być stosowane ostrożnie.

#### Neuropatia obwodowa

Pacjentów z trwającą neuropatią obwodową  $\geq 2$ . stopnia wykluczono z badań klinicznych pomalidomidu. W przypadku, gdy rozważa się leczenie pomalidomidem takich pacjentów, należy zachować właściwe środki ostrożności.

#### Istotne zaburzenia czynności serca

Pacjentów z zaburzeniami czynności serca (zastoinową niewydolnością serca [klasa III lub IV według NYHA]; przebytym w ciągu 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia zawałem mięśnia sercowego, niestabilną lub słabo kontrolowaną dławicą piersiową) wyłączono z badań klinicznych pomalidomidu. Zgłaszano zdarzenia serca, w tym przypadki zastoinowej niewydolności serca, obrzęku płuc oraz migotania przedsionków (patrz punkt 4.8), głównie u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą serca lub czynnikami ryzyka ze strony serca. W przypadku, gdy rozważa się leczenie pomalidomidem takich pacjentów, należy zachować właściwe środki ostrożności, w tym okresowe monitorowanie w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych zdarzeń serca.

#### Zespół rozpadu guza

Największe ryzyko zespołu rozpadu guza dotyczy pacjentów z dużą masą guza przed zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

#### Drugie pierwotne nowotwory

U pacjentów otrzymujących pomalidomid zgłaszano występowanie drugich pierwotnych nowotworów, takich jak rak skóry niebędący czerniakiem (patrz punkt 4.8). Lekarze powinni dokładnie zbadać pacjentów przed leczeniem oraz w trakcie leczenia, czy nie wystąpiły u nich drugie pierwotne nowotwory, stosując standardowe metody przesiewowe właściwe dla raka, i wdrożyć leczenie zgodnie z zaleceniami.

#### Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne

W związku ze stosowaniem pomalidomidu zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego oraz ciężkich reakcji dermatologicznych, w tym SJS, TEN oraz DRESS (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy udzielić porady w zakresie przedmiotowych i podmiotowych objawów tych reakcji oraz poinformować ich o konieczności natychmiastowego zwrócenia się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia tych objawów. Należy zakończyć stosowanie pomalidomidu w przypadku wystąpienia wysypki złuszczonej lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzenia SJS, TEN lub DRESS. Nie należy wznawiać leczenia po ustąpieniu tych reakcji. Pacjentów z ciężkimi reakcjami alergicznymi związanymi ze stosowaniem talidomidu lub lenalidomidu w wywiadzie wykluczono z badań klinicznych. U tych pacjentów może występować zwiększone ryzyko reakcji nadwrażliwości i nie powinni oni przyjmować pomalidomidu. Należy rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia pomalidomidem w przypadku wystąpienia wysypki skórnej stopnia 2.-3. Należy trwale zakończyć leczenie pomalidomidem w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego.

#### Zawroty głowy i splątanie

Zgłaszano występowanie zawrotów głowy i splątania u pacjentów stosujących pomalidomid. Pacjenci muszą unikać sytuacji, w których problemem mogą być zawroty głowy lub splątanie. Pacjenci nie powinni przyjmować bez uprzedniej konsultacji z lekarzem innych produktów leczniczych, które mogą powodować zawroty głowy lub splątanie.

### Śródmiąższowa choroba płuc

Podczas leczenia pomalidomidem obserwowano przypadki śródmiąższowej choroby płuc oraz schorzeń pokrewnych, w tym zapalenia płuc. Pacjentów, u których wystąpi ostry atak lub pogorszenie objawów ze strony płuc, należy starannie zdiagnozować w celu wykluczenia śródmiąższowej choroby płuc. Leczenie pomalidomidem należy przerwać do czasu zbadania tych objawów. W przypadku potwierdzenia śródmiąższowej choroby płuc należy rozpocząć odpowiednie leczenie. Leczenie pomalidomidem można wznowić wyłącznie po starannej ocenie korzyści i ryzyka.

### Zaburzenia wątroby

U pacjentów leczonych pomalidomidem obserwowano znacząco podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej oraz stężenie bilirubiny (patrz punkt 4.8). Odnotowano również przypadki zapalenia wątroby skutkujące zakończeniem leczenia pomalidomidem. Przez pierwsze 6 miesięcy leczenia pomalidomidem zaleca się regularne monitorowanie czynności wątroby, a później zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

### Zakażenia

U pacjentów przyjmujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, którzy byli w przeszłości zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), rzadko zgłaszano reaktywację zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach prowadziło to do ostrej niewydolności wątroby, co skutkowało zakończeniem leczenia pomalidomidem. Przed rozpoczęciem leczenia pomalidomidem należy wykonać badanie w kierunku nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B. W przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem zakażenia HBV zaleca się konsultację z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Należy zachować środki ostrożności, jeśli pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest stosowany u pacjentów zakażonych w przeszłości HBV, w tym u pacjentów HBc dodatnich, ale HBsAg negatywnych. Tacy pacjenci powinni być poddani dokładnej obserwacji w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia HBV przez cały okres leczenia.

### Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej kapsułce, więc zasadniczo nie zawiera sodu.

Informacje na temat innych produktów leczniczych podawanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Imnovid można znaleźć w odpowiedniej ChPL.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Wpływ pomalidomidu na inne produkty lecznicze

Nie przewiduje się, aby pomalidomid podawany jednocześnie z substratami izoenzymów cytochromu P450 lub transporterów powodował istotne klinicznie interakcje lekowe spowodowane hamowaniem bądź indukowaniem tych izoenzymów lub hamowaniem transporterów. Prawdopodobieństwo wystąpienia takich interakcji, w tym możliwy wpływ pomalidomidu na farmakokinetykę złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie zostało ocenione klinicznie (patrz punkt 4.4 Teratogenność).

### Wpływ innych produktów leczniczych na pomalidomid

Pomalidomid jest częściowo metabolizowany przez CYP1A2 i CYP3A4/5. Jest on również substratem dla glikoproteiny P. Jednoczesne podawanie pomalidomidu z ketokonazolem - silnym inhibitorem CYP3A4/5 i glikoproteiny P, lub karbamazepiną - silnym induktorem CYP3A4/5, nie miało istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na pomalidomid. Jednoczesne stosowanie fluwoksaminy - silnego

inhibitora CYP1A2 z pomalidomidem w obecności ketokonazolu, zwiększało średnią ekspozycję na pomalidomid o 107% z 90% przedziałem ufności [91% do 124%] w porównaniu do stosowania pomalidomidu z ketokonazolem. W drugim badaniu, oceniającym wyłącznie wpływ inhibitora CYP1A2 na metabolizm, jednoczesne podawanie samej fluwoksaminy z pomalidomidem, zwiększało średnią ekspozycję na pomalidomid o 125% z 90% przedziałem ufności [98% do 157%] w porównaniu do podawania samego pomalidomidu. Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), należy zmniejszyć dawkę pomalidomidu o 50%.

### Deksametazon

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek pomalidomidu do 4 mg z 20 mg do 40 mg deksametazonu (słabego do umiarkowanego induktora kilku izoenzymów CYP, w tym CYP3A), nie miało - w porównaniu do pomalidomidu w monoterapii - wpływu na farmakokinetykę pomalidomidu.

Wpływ deksametazonu na warfarynę nie jest znany. W trakcie leczenia zalecane jest ściśle monitorowanie stężenia warfaryny.

Informacje na temat produktów leczniczych podawanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Imnovid można znaleźć w odpowiedniej ChPL.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety mogące zajść w ciążę / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Jeśli w trakcie leczenia pomalidomidem kobieta zajdzie w ciążę, leczenie musi zostać przerwane, a pacjentkę należy skierować do specjalisty doświadczonego w teratologii, w celu przeprowadzenia oceny i uzyskania odpowiedniej porady. Jeśli partnerka mężczyzny leczonego pomalidomidem zajdzie w ciążę, zaleca się skierowanie jej do lekarza specjalizującego się lub mającego doświadczenie w teratologii, w celu przeprowadzenia oceny i uzyskania porady. Pomalidomid jest obecny w spermie ludzkiej. W ramach środków ostrożności wszyscy pacjenci płci męskiej stosujący pomalidomid muszą używać prezerwatyw podczas całego okresu leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i przez 7 dni po zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w ciąży lub może zajść w ciążę i nie stosuje antykoncepcji (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### Ciąża

Należy spodziewać się działania teratogennego pomalidomidu u ludzi. Imnovid jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet mogących zajść w ciążę, chyba że są spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży, patrz punkty 4.3 i 4.4.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pomalidomid przenika do mleka ludzkiego. Pomalidomid wykryto w mleku karmiących samic szczura, którym wcześniej go podano. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych pomalidomidu u karmionego piersią niemowlęcia, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy podawanie produktu leczniczego, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

### Płodność

Stwierdzono, że pomalidomid ma negatywny wpływ na płodność, jak również wykazuje działanie teratogenne u zwierząt. Pomalidomid podany ciężarnym samicom królika przenikał przez łożysko i był obecny w krwi płodu, patrz punkt 5.3.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pomalidomid wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania pomalidomidu zgłaszano zmęczenie, obniżony poziom świadomości, splątanie i zawroty głowy. W przypadku wystąpienia tych objawów, pacjentów należy pouczyć, aby w trakcie leczenia pomalidomidem, nie prowadzili pojazdów, nie obsługiwali maszyn lub nie wykonywali żadnych niebezpiecznych czynności.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Streszczenie profilu bezpieczeństwa

- *Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem*

Najczęściej zgłaszanymi zaburzeniami krwi i układu chłonnego były neutropenia (46,8%), trombocytopenia (36,7%) i niedokrwistość (28,4%). Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była neuropatia obwodowa czuciowa (47,8%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym neutropenia (41,7%), trombocytopenia (27,3%) i niedokrwistość (14,0%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było zapalenie płuc (11,5%). Do innych zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych należały: gorączka (4,0%), zakażenie dolnych dróg oddechowych (2,9%), zatorowość płucna (2,9%), grypa (2,9%) i ostra niewydolność nerek (2,9%).

- *Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem*

Najczęściej zgłaszanymi w badaniach klinicznych działaniami niepożądanymi były zaburzenia krwi oraz układu chłonnego, w tym niedokrwistość (45,7%), neutropenia (45,3%) oraz trombocytopenia (27%); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym zmęczenie (28,3%), gorączka (21%), obrzęk obwodowy (13%); zakażenia i zarażenia pasożytnicze, w tym zapalenie płuc (10,7%). Działania niepożądane dotyczące neuropatii obwodowej zgłoszono u 12,3% pacjentów, natomiast żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej - u 3,3% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym neutropenia (41,7%), niedokrwistość (27%) i trombocytopenia (20,7%); zakażenia i zarażenia pasożytnicze, w tym zapalenie płuc (9%); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym zmęczenie (4,7%), gorączka (3%) oraz obrzęk obwodowy (1,3%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było zapalenie płuc (9,3%). Inne zgłaszane ciężkie działania niepożądane obejmowały gorączkę neutropeniczną (4%), neutropenię (2,0%), trombocytopenię (1,7%) oraz zdarzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (1,7%).

Działania niepożądane występowały częściej w trakcie pierwszych 2 cykli leczenia pomalidomidem.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

- *Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem*

W randomizowanym badaniu CC-4047-MM-007 278 pacjentów otrzymywało pomalidomid, bortezomib i deksametazon (grupa Pom + Btz + Dex). Informacje na temat dawkowania, patrz punkt 4.2.

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem wymieniono w Tabeli 7, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania wszystkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia.

Częstości działań niepożądanych (dowolnego stopnia) występujących w czasie stosowania schematu Pom + Btz + Dex zdefiniowano zgodnie z aktualnymi wytycznymi i są one następujące: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ).

**Tabela 7. Wszystkie działania niepożądane obserwowane w badaniu klinicznym MM-007 u pacjentów leczonych pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem**

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3–4. stopnia / Częstość występowania
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	<p><b><u>Bardzo często</u></b>  Zapalenie płuc  Zapalenie oskrzeli  Zakażenie górnych dróg oddechowych  Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych</p> <p><b><u>Często</u></b>  Posocznica  Wstrząs septyczny  Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>  Zakażenie dróg oddechowych  Zakażenie dolnych dróg oddechowych  Zakażenie płuc  Grypa  Zapalenie oskrzelików  Zakażenie dróg moczowych</p>	<p><b><u>Bardzo często</u></b>  Zapalenie płuc</p> <p><b><u>Często</u></b>  Posocznica  Wstrząs septyczny  Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>  Zapalenie oskrzeli  Zakażenie górnych dróg oddechowych  Zakażenie dróg oddechowych  Zakażenie dolnych dróg oddechowych  Zakażenie płuc  Grypa  Zapalenie oskrzelików  Zakażenie dróg moczowych</p>
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	<p><b><u>Często</u></b>  Rak podstawnokomórkowy</p>	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	<p><b><u>Bardzo często</u></b>  Neutropenia  Trombocytopenia  Leukopenia  Niedokrwistość</p> <p><b><u>Często</u></b>  Gorączka neutropeniczna  Limfopenia</p>	<p><b><u>Bardzo często</u></b>  Neutropenia  Trombocytopenia  Niedokrwistość</p> <p><b><u>Często</u></b>  Gorączka neutropeniczna  Leukopenia  Limfopenia</p>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	<p><b><u>Bardzo często</u></b>  Hipokaliemia  Hiperglikemia</p> <p><b><u>Często</u></b>  Hipomagnezemia  Hipokalcemia  Hipofosfatemia  Hiperkaliemia  Hiperkalcemia</p>	<p><b><u>Często</u></b>  Hipokaliemia  Hiperglikemia  Hipomagnezemia  Hipokalcemia  Hipofosfatemia  Hiperkaliemia  Hiperkalcemia</p>



<b>Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia</b>	<b>Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane 3–4. stopnia / Częstość występowania</b>
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	<b><u>Bardzo często</u></b> Bezsenność  <b><u>Często</u></b> Depresja	<b><u>Często</u></b> Depresja Bezsenność
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	<b><u>Bardzo często</u></b> Neuropatia obwodowa czuciowa Zawroty głowy Drżenie  <b><u>Często</u></b> Omdlenie Neuropatia obwodowa czuciowo-ruchowa Parestezje Zaburzenia smaku	<b><u>Często</u></b> Omdlenie Neuropatia obwodowa czuciowa Neuropatia obwodowa czuciowo-ruchowa  <b><u>Niezbyt często</u></b> Zawroty głowy Drżenie
<b>Zaburzenia oka</b>	<b><u>Często</u></b> Zaćma	<b><u>Często</u></b> Zaćma
<b>Zaburzenia serca</b>	<b><u>Często</u></b> Migotanie przedsionków	<b><u>Często</u></b> Migotanie przedsionków
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	<b><u>Często</u></b> Zakrzepica żył głębokich Niedociśnienie tętnicze Nadciśnienie tętnicze	<b><u>Często</u></b> Niedociśnienie tętnicze Nadciśnienie tętnicze  <b><u>Niezbyt często</u></b> Zakrzepica żył głębokich
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	<b><u>Bardzo często</u></b> Duszność Kaszel  <b><u>Często</u></b> Zatorowość płucna	<b><u>Często</u></b> Zatorowość płucna Duszność

<b>Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia</b>	<b>Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane 3–4. stopnia / Częstość występowania</b>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	<p><b><u>Bardzo często</u></b> Biegunka Wymioty Nudności Zaparcia</p> <p><b><u>Często</u></b> Ból brzucha Ból nadbrzusza Zapalenie jamy ustnej Suchość w jamie ustnej Rozdęcie jamy brzusznej</p>	<p><b><u>Często</u></b> Biegunka Wymioty Ból brzucha Zaparcia</p> <p><b><u>Niezbyt często</u></b> Ból nadbrzusza Zapalenie jamy ustnej Nudności Rozdęcie jamy brzusznej</p>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	<p><b><u>Często</u></b> Wysypka</p>	<p><b><u>Często</u></b> Wysypka</p>
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	<p><b><u>Bardzo często</u></b> Osłabienie mięśni Ból pleców</p> <p><b><u>Często</u></b> Ból kości Kurcze mięśni</p>	<p><b><u>Często</u></b> Osłabienie mięśni Ból pleców</p> <p><b><u>Niezbyt często</u></b> Ból kości</p>
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	<p><b><u>Często</u></b> Ostre uszkodzenie nerek Przewlekłe uszkodzenie nerek Zatrzymanie moczu</p>	<p><b><u>Często</u></b> Ostre uszkodzenie nerek Przewlekłe uszkodzenie nerek Zatrzymanie moczu</p>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<p><b><u>Bardzo często</u></b> Zmęczenie Gorączka Obrzęk obwodowy</p> <p><b><u>Często</u></b> Ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego Obrzęk</p>	<p><b><u>Często</u></b> Zmęczenie Gorączka Ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego Obrzęk obwodowy Obrzęk</p>
<b>Badania diagnostyczne</b>	<p><b><u>Często</u></b> Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej Zmniejszenie masy ciała</p>	<p><b><u>Często</u></b> Spadek masy ciała</p> <p><b><u>Niezbyt często</u></b> Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej</p>
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	<p><b><u>Często</u></b> Wywracanie się</p>	<p><b><u>Niezbyt często</u></b> Wywracanie się</p>

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

- *Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem*

W randomizowanym badaniu CC-4047-MM-003 302 pacjentom z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim podawano pomalidomid w dawce 4 mg raz na dobę przez 21 dni każdego 28-dniowego cyklu w skojarzeniu z małą dawką deksametazonu podawaną raz w tygodniu.

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych pomalidomidem z deksametazonem wymieniono poniżej w Tabeli 8, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania wszystkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia.

Częstości występowania działań niepożądanych to częstości zgłoszone w badaniu pomalidomidu z deksametazonem CC-4047-MM-003 (n = 302). W obrębie każdej klasy układów i narządów oraz każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości zdefiniowano zgodnie z aktualnymi wytycznymi i są one następujące: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ).

**Tabela 8. Działania niepożądane obserwowane w badaniu klinicznym MM-003 u pacjentów leczonych pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem**

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	<p><b><u>Bardzo często</u></b> Zapalenie płuc (zakażenia bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze, w tym zakażenia oportunistyczne)</p> <p><b><u>Często</u></b> Posocznica neutropeniczna Odoskrzelowe zapalenie płuc Zapalenie oskrzeli Zakażenie dróg oddechowych Zakażenie górnych dróg oddechowych Zapalenie nosogardzieli Półpasiec</p>	<p><b><u>Często</u></b> Posocznica neutropeniczna Zapalenie płuc (zakażenia bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze, w tym zakażenia oportunistyczne) Odoskrzelowe zapalenie płuc Zakażenie dróg oddechowych Zakażenie górnych dróg oddechowych</p> <p><b><u>Niezbyt często</u></b> Zapalenie oskrzeli Półpasiec</p>
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	<p><b><u>Niezbyt często</u></b> Rak podstawnokomórkowy skóry Rak płaskonabłonkowy skóry</p>	<p><b><u>Niezbyt często</u></b> Rak podstawnokomórkowy skóry Rak płaskonabłonkowy skóry</p>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	<p><b><u>Bardzo często</u></b> Neutropenia Trombocytopenia Leukopenia Niedokrwistość</p> <p><b><u>Często</u></b> Gorączka neutropeniczna</p>	<p><b><u>Bardzo często</u></b> Neutropenia Trombocytopenia Niedokrwistość</p> <p><b><u>Często</u></b> Gorączka neutropeniczna Leukopenia</p>

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<b><u>Bardzo często</u></b> Zmniejszony apetyt  <b><u>Często</u></b> Hiperkaliemia Hiponatremia	<b><u>Często</u></b> Hiperkaliemia Hiponatremia  <b><u>Niezbyt często</u></b> Zmniejszony apetyt
Zaburzenia psychiczne	<b><u>Często</u></b> Splątanie	<b><u>Często</u></b> Splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	<b><u>Często</u></b> Zmniejszony poziom świadomości Neuropatia obwodowa czuciowa Zawroty głowy Drżenie	<b><u>Często</u></b> Zmniejszony poziom świadomości  <b><u>Niezbyt często</u></b> Neuropatia obwodowa czuciowa Zawroty głowy Drżenie
Zaburzenia ucha i błędnika	<b><u>Często</u></b> Zawroty głowy	<b><u>Często</u></b> Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	<b><u>Często</u></b> Zakrzepica żył głębokich	<b><u>Niezbyt często</u></b> Zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<b><u>Bardzo często</u></b> Duszność Kaszel  <b><u>Często</u></b> Zatorowość płucna	<b><u>Często</u></b> Duszność  <b><u>Niezbyt często</u></b> Zatorowość płucna Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	<b><u>Bardzo często</u></b> Biegunka Nudności Zaparcia  <b><u>Często</u></b> Wymioty Krwawienie z przewodu pokarmowego	<b><u>Często</u></b> Biegunka Wymioty Zaparcia  <b><u>Niezbyt często</u></b> Nudności Krwawienie z przewodu pokarmowego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<b><u>Niezbyt często</u></b> Hiperbilirubinemia	<b><u>Niezbyt często</u></b> Hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<b><u>Często</u></b> Wysypka Świąd	<b><u>Często</u></b> Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<b><u>Bardzo często</u></b> Ból kości Kurcze mięśni	<b><u>Często</u></b> Ból kości  <b><u>Niezbyt często</u></b> Kurcze mięśni

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<b>Często</b> Zaburzenia czynności nerek Zatrzymanie moczu	<b>Często</b> Zaburzenia czynności nerek  <b>Niezbyt często</b> Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<b>Często</b> Ból w obrębie miednicy	<b>Często</b> Ból w obrębie miednicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>Bardzo często</b> Zmęczenie Gorączka Obrzęk obwodowy	<b>Często</b> Zmęczenie Gorączka Obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	<b>Często</b> Zmniejszona liczba neutrofilów Zmniejszona liczba białych krwinek Zmniejszona liczba płytek krwi Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	<b>Często</b> Zmniejszona liczba neutrofilów Zmniejszona liczba białych krwinek Zmniejszona liczba płytek krwi Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych obserwowanych po wprowadzeniu do obrotu

W dodatku do powyższych działań niepożądanych obserwowanych w głównych badaniach klinicznych, poniższa Tabela 9 zawiera dane z nadzoru po wprowadzeniu do obrotu.

**Tabela 9. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych pomalidomidem po wprowadzeniu go do obrotu**

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3–4. stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<b>Częstość nieznana</b> Reaktywacja zapalenia wątroby typu B	<b>Częstość nieznana</b> Reaktywacja zapalenia wątroby typu B
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<b>Często</b> Pancytopenia	<b>Często</b> Pancytopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<b>Często</b> Hiperurykemia  <b>Niezbyt często</b> Zespół rozpadu guza	<b>Często</b> Hiperurykemia  <b>Niezbyt często</b> Zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego	<b>Często</b> Krwotok wewnątrzczaszkowy  <b>Niezbyt często</b> Udar mózgu	   <b>Niezbyt często</b> Udar mózgu Krwotok wewnątrzczaszkowy

<b>Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia</b>	<b>Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane 3–4. stopnia / Częstość występowania</b>
<b>Zaburzenia serca</b>	<b><u>Często</u></b> Niewydolność serca Migotanie przedsionków Zawał mięśnia sercowego	<b><u>Często</u></b> Niewydolność serca Migotanie przedsionków  <b><u>Niezbyt często</u></b> Zawał mięśnia sercowego
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	<b><u>Często</u></b> Obrzęk naczynioruchowy Pokrzywka	<b><u>Niezbyt często</u></b> Obrzęk naczynioruchowy Pokrzywka
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	<b><u>Często</u></b> Krwawienie z nosa Śródmiąższowa choroba płuc	<b><u>Niezbyt często</u></b> Krwawienie z nosa Śródmiąższowa choroba płuc
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	<b><u>Niezbyt często</u></b> Zapalenie wątroby	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	<b><u>Częstość nieznana</u></b> Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi Toksyczna rozplywna martwica naskórka Zespół Stevensa-Johnsona	<b><u>Częstość nieznana</u></b> Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi Toksyczna rozplywna martwica naskórka Zespół Stevensa-Johnsona
<b>Badania diagnostyczne</b>	<b><u>Często</u></b> Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	<b><u>Niezbyt często</u></b> Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Teratogenność*

Pomalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Stwierdzono, że pomalidomid po podaniu w okresie głównej organogenezy, działa teratogennie zarówno u szczurów jak i u królików (patrz punkty 4.6 i 5.3). W przypadku stosowania pomalidomidu w okresie ciąży można spodziewać się wystąpienia działania teratogennego pomalidomidu u ludzi (patrz punkt 4.4).

##### *Neutropenia i trombocytopenia*

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone pomalidomidem w badaniach klinicznych neutropenia wystąpiła u maksymalnie 46,8% osób (stopnia 3. lub 4. u 41,7%). Neutropenia nie doprowadziła do zakończenia leczenia pomalidomidem u żadnego pacjenta i rzadko była ciężka.

Gorączkę neutropeniczną zgłoszono u 3,2–6,7% pacjentów i miała ona ciężkie nasilenie u 1,8-4,0% pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone pomalidomidem w badaniach klinicznych trombocytopenia wystąpiła u 27,0–36,7% osób. Trombocytopenia 3. lub 4. stopnia wystąpiła u 20,7–27,3% pacjentów, prowadziła do zakończenia leczenia pomalidomidem u 0,7% pacjentów i była ciężka u 0,4–1,7% pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Neutropenia i trombocytopenia występowały częściej w trakcie pierwszych 2 cykli leczenia pomalidomidem.

#### *Zakażenia*

Zakażenia były najczęstszymi niehematologicznymi objawami toksyczności.

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone pomalidomidem w badaniach klinicznych zakażenie wystąpiło u 55,0–80,2% osób (stopnia 3. lub 4. u 24,0–30,9%). Zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie płuc były najczęściej występującymi zakażeniami. Zakażenia ze skutkiem śmiertelnym (5. stopnia) wystąpiły u 2,7–4,0% pacjentów. Zakażenia doprowadziły do zakończenia leczenia pomalidomidem u 2,0–2,9% pacjentów.

#### *Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe*

Wszystkim pacjentom uczestniczącym w badaniach klinicznych obowiązkowo podawano zapobiegawczo kwas acetylosalicylowy (lub inne przeciwzakrzepowe produkty lecznicze u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka). Zaleca się leczenie przeciwzakrzepowe, o ile nie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.4)

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone pomalidomidem w badaniach klinicznych żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) wystąpiła u 3,3–11,5% osób (stopnia 3. lub 4. u 1,3–5,4%). ŻChZZ określono jako ciężką u 1,7–4,3% pacjentów. Nie zgłoszono żadnych działań ze skutkiem śmiertelnym, a wystąpienie ŻChZZ wiązało się z zakończeniem leczenia pomalidomidem u maksymalnie 1,8% pacjentów.

#### *Neuropatia obwodowa*

- *Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem*

Pacjentów z aktualnie trwającą neuropatią obwodową  $\geq 2$ . stopnia z występowaniem bólu w ciągu 14 dni poprzedzających randomizację wykluczono z badań klinicznych. Neuropatia obwodowa wystąpiła u 55,4% pacjentów (stopnia 3. u 10,8%; stopnia 4. u 0,7%). Częstość występowania skorygowana względem ekspozycji była porównywalna we wszystkich leczonych grupach. W przybliżeniu u 30% pacjentów doświadczających neuropatii obwodowej stwierdzono na początku badania występowanie neuropatii w wywiadzie. Neuropatia obwodowa prowadziła do zakończenia leczenia bortezomibem, pomalidomidem i deksametazonem odpowiednio u około 12,9%, 1,8% i 2,2–8,9% pacjentów. Patrz także ChPL bortezomibu.

- *Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem*

Pacjentów z aktualnie trwającą neuropatią obwodową  $\geq 2$ . stopnia wykluczono z badań klinicznych. Neuropatia obwodowa wystąpiła u 12,3% pacjentów (stopnia 3. lub 4. u 1,0%). Żaden z przypadków neuropatii obwodowej nie został uznany za ciężki, a neuropatia obwodowa prowadziła do zakończenia leczenia u 0,3% pacjentów (patrz punkt 4.4).

#### *Krwawienia*

Zgłaszano występowanie zaburzeń krwotocznych u pacjentów stosujących pomalidomid, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zwiększających skłonność do krwawień. Zdarzenia krwotoczne obejmowały krwawienie z nosa, krwotok wewnątrzczaszkowy oraz krwawienie z przewodu pokarmowego.

#### *Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne*

W związku ze stosowaniem pomalidomidu zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego oraz ciężkich reakcji skórnych, w tym SJS, TEN oraz DRESS. U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka związana z lenalidomidem lub talidomidem, nie należy stosować pomalidomidu (patrz punkt 4.4).

#### *Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych*

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C  
PL-02 222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

#### 4.9 Przedawkowanie

W badaniach, w których pomalidomid podawano w dawce pojedynczej 50 mg zdrowym ochotnikom, a w dawce wielokrotnej 10 mg raz na dobę pacjentom ze szpiczakiem mnogim, nie zgłaszano ciężkich działań niepożądanych w związku z przedawkowaniem. Badania wykazały, że pomalidomid był usuwany przez hemodializę.

W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie podtrzymujące.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX06

##### Mechanizm działania

Pomalidomid wykazuje bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe na szpiczaka, działanie immunomodulujące oraz hamuje wzrost szpiczaka mnogiego poprzez zahamowanie wzrostu guza. Pomalidomid hamuje w szczególności proliferację i indukuje apoptozę nowotworowych komórek hematopoetycznych. Ponadto, pomalidomid hamuje proliferację linii komórkowych szpiczaka mnogiego opornych na lenalidomid i wykazuje działanie synergistyczne z deksametazonem w indukowaniu apoptozy komórek guza, zarówno na linii komórkowe wrażliwe na lenalidomid, jak i na linii komórkowe odporne na lenalidomid. Pomalidomid zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek NK (*Natural Killer*) oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- $\alpha$  i IL-6) przez monocyty. Pomalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna.

Pomalidomid wiąże się bezpośrednio z białkiem o nazwie cereblon (CRBN), stanowiącym część kompleksu ligazy E3, w skład którego wchodzi białko wiążące uszkodzony kwas dezoksyrybonukleinowy (DNA) 1 (ang. DDB1 — *Deoxyribonucleic acid Damage-Binding protein 1*), kulina 4 (ang. CUL4 — *Cullin 4*) oraz regulator kulin-1 (Roc1), i może hamować autoubikwitynację białka CRBN w kompleksie. Ligazy ubikwitynowe E3 odpowiadają za poliubikwitynację różnorodnych białek substratowych, co może częściowo wyjaśniać plejotropowe efekty komórkowe obserwowane w przypadku leczenia pomalidomidem.

W obecności pomalidomidu w warunkach *in vitro* białka substratowe Aiolos i Ikaros są przeznaczone do ubikwitynacji i w konsekwencji degradacji, co prowadzi do bezpośrednich działań cytotoksycznych i immunomodulacyjnych. W warunkach *in vivo* leczenie pomalidomidem prowadziło do zmniejszenia stężenia białka Ikaros u pacjentów z nawrotowym, opornym na lenalidomid szpiczakiem mnogim.

##### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

- *Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w małej dawce (Pom + Btz + LD-Dex) porównywano z bortezomibem



i deksametazonem w małej dawce (Btz + LD-Dex) w wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym fazy III (badanie CC-4047-MM-007) u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczonych uprzednio co najmniej jednym schematem leczenia obejmującym lenalidomid, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu ostatniego leczenia. W sumie 559 pacjentów zostało włączonych do badania i poddanych randomizacji: 281 w grupie Pom + Btz + LD-Dex i 278 w grupie Btz + LD-Dex. Mężczyźni stanowili 54% pacjentów, a mediana wieku całej populacji wynosiła 68 lat (min; max: 27; 89 lat). W przybliżeniu 70% pacjentów było opornych na lenalidomid (71,2% w grupie Pom + Btz + LD-Dex, 68,7% w grupie Btz + LD-Dex). W przybliżeniu u 40% pacjentów występował pierwszy nawrót, a około 73% pacjentów otrzymywało bortezomib jako uprzednie leczenie.

Pacjentom w grupie Pom + Btz + LD-Dex podawano doustnie 4 mg pomalidomidu od 1 do 14 dnia każdego 21-dniowego cyklu. Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała/dawkę) podawano pacjentom w obu grupach badanych w dniach 1, 4, 8 i 11 każdego 21-dniowego cyklu w cyklach od 1 do 8 oraz w dniach 1 i 8 każdego 21-dniowego cyklu począwszy od cyklu 9. Deksametazon w małej dawce (20 mg/dobę [osoby w wieku ≤ 75 lat] lub 10 mg/dobę [osoby w wieku > 75 lat]) podawano pacjentom w obu grupach badanych w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 każdego 21-dniowego cyklu w cyklach od 1 do 8 oraz w dniach 1, 2, 8 i 9 każdego 21-dniowego cyklu począwszy od cyklu 9. Zależnie od potrzeb zmniejszano dawkę i czasowo przerywano lub zatrzymywano leczenie w celu opanowania objawów toksyczności (patrz punkt 4.2).

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji (ang. PFS — *Progression Free Survival*) według kryteriów IMWG (*International Myeloma Working Group*) określany przez niezależną komisję oceniającą odpowiedź na leczenie (ang. IRAC — *Independent Response Adjudication Committee*) w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. ITT — *Intention to Treat*). Po okresie obserwacji o medianie równej 15,9 miesiąca mediana PFS wynosiła 11,20 miesiąca (95% CI: 9,66; 13,73) w grupie Pom + Btz + LD-Dex. W grupie Btz + LD-Dex mediana PFS wynosiła 7,1 miesiąca (95% CI: 5,88; 8,48).

Podsumowanie ogólnych danych dotyczących skuteczności przedstawiono w Tabeli 10 dla 26 października 2017 r. jako daty zakończenia zbierania danych. Krzywą Kaplana-Meiera dla PFS w populacji ITT przedstawiono na Rysunku 1.

**Tabela 10. Podsumowanie ogólnych danych dotyczących skuteczności**

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

Btz = bortezomib; CI = przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); CR = odpowiedź całkowita (ang. *Complete Response*); DoR = czas trwania odpowiedzi (ang. *Duration of Response*); HR = współczynnik ryzyka (ang. *Hazard Ratio*); LD-Dex = deksametazon w małej dawce (ang. *Low-Dose Dexamethasone*); OR = iloraz szans (ang. *Odds Ratio*); ORR = ogólny odsetek odpowiedzi (ang. *Overall Response Rate*);

PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *Progression Free Survival*); POM = pomalidomid; PR = odpowiedź częściowa (ang. *Partial Response*); sCR = rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. *stringent Complete Response*); VGPR = bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *Very Good Partial Response*).

<sup>a</sup> Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera.

<sup>b</sup> 95% CI dla mediany.

<sup>c</sup> W oparciu o model proporcjonalnego ryzyka Coxa.

<sup>d</sup> Wartość p w oparciu o stratyfikowany test log-rank.

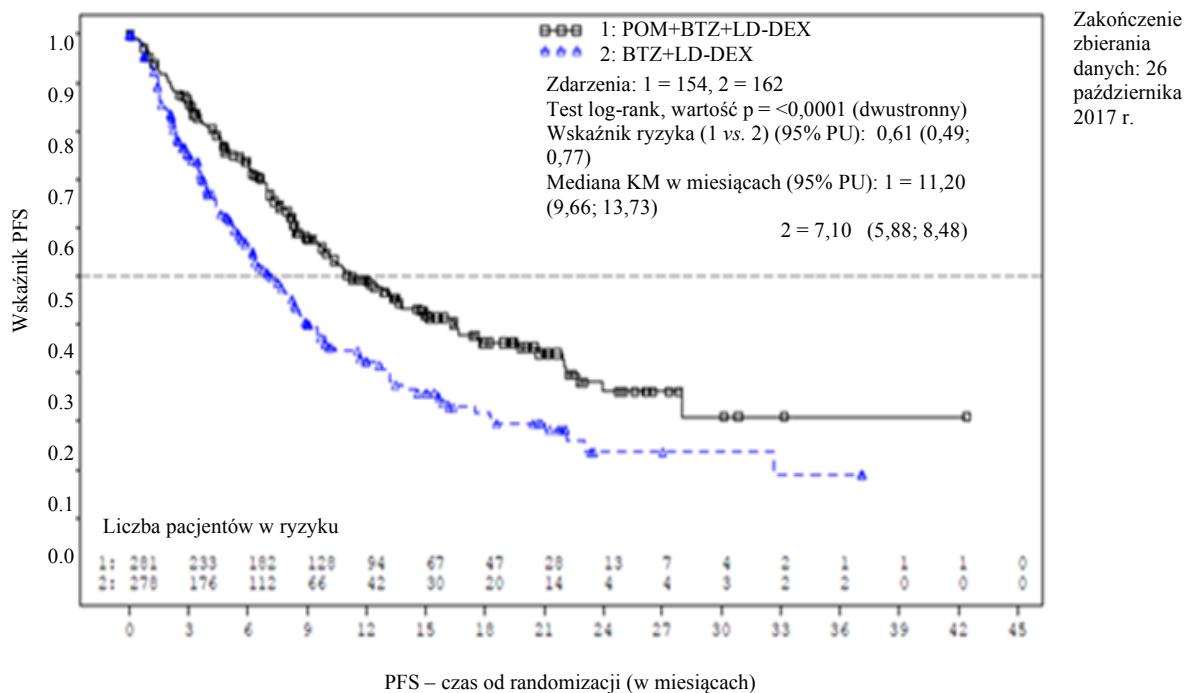
<sup>e</sup> Iloraz szans dotyczy stosunku Pom + Btz + LD-Dex: Btz + LD-Dex.

<sup>f</sup> Wartość p w oparciu o test CMH, stratyfikowany według wieku ( $\leq 75$  lub  $> 75$  lat), liczby uprzednio stosowanych schematów leczenia przeciwnowotworowego (1 lub  $> 1$ ) oraz stężenia beta-2-mikroglobuliny w czasie badań przesiewowych ( $< 3,5$  mg/l lub  $\geq 3,5$  mg/l;  $\leq 5,5$  mg/l lub  $> 5,5$  mg/l).

Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 8,8 miesiąca (12 cykli leczenia) w grupie Pom + Btz + LD-Dex i 4,9 miesiąca (7 cykli leczenia) w grupie Btz + LD-Dex.

Przewaga w zakresie PFS była wyraźniejsza u pacjentów, którzy uprzednio otrzymywali tylko jeden rzut leczenia. U pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio 1 rzut leczenia przeciwnowotworowego mediana PFS wynosiła 20,73 miesiąca (95% CI: 15,11; 27,99) w grupie Pom + Btz + LD-Dex oraz 11,63 miesiąca (95% CI: 7,52; 15,74) w grupie Btz + LD-Dex. Zaobserwowano zmniejszenie ryzyka o 46% w przypadku schematu leczenia Pom + Btz + LD-Dex (HR = 0,54, 95% CI: 0,36; 0,82).

**Rysunek 1. Czas wolny od progresji na podstawie oceny odpowiedzi na leczenie przeprowadzonej przez IRAC w oparciu o kryteria IMWG (stratyfikowany test log-rank) (populacja ITT).**



Na podstawie wyników analizy cząstkowej przeżywalności ogółem (ang. OS — *Overall Survival*) z datą zakończenia zbierania danych 15 września 2018 (mediana czasu obserwacji 26,2 miesiąca) mediana OS estymowana metodą Kaplana-Meiera wyniosła 40,5 miesiąca w grupie Pom + Btz + LD-Dex i 30,5 miesiąca w grupie Btz + LD-Dex (HR = 0,91, 95% CI: 0,70; 1,18) przy ogólnej częstości występowania zdarzeń 43,3%.

- *Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem oceniono w wielośrodowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym fazy III (badanie CC-4047-MM-003), w którym porównywano leczenie pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w

małej dawce (Pom+LD-Dex) do leczenia dużymi dawkami samego deksametazonu (HD-Dex) u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, leczonych uprzednio co najmniej dwoma schematami leczenia obejmującymi lenalidomid i bortezomib, z progresją choroby w ostatnim leczeniu. Do badania włączono w sumie 455 pacjentów: 302 do grupy Pom+LD-Dex i 153 do grupy HD-Dex. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (59%) rasy kaukaskiej (79%); mediana wieku dla całkowitej populacji wynosiła 64 lata (min; max: 35; 87 lat).

Pacjentom w grupie Pom+LD-Dex podawano doustnie 4 mg pomalidomidu w dniach 1 do 21 dnia każdego 28-dniowego cyklu. W grupie LD-Dex (40 mg) podawano raz na dobę w dniach 1, 8, i 22 z 28-dniowego cyklu. W przypadku grupy HD-Dex, deksametazon (40 mg) podawano raz na dobę w dniach 1 do 4, 9 do 12 i od 17 do 20 dnia 28-dniowego cyklu. Pacjenci w wieku > 75 lat rozpoczynali leczenie od dawki deksametazonu 20 mg. Leczenie kontynuowano do wystąpienia u pacjentów progresji choroby.

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji choroby według kryteriów IMWG (*International Myeloma Working Group*). W populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention to Treat*, ITT), mediana czasu PFS określana przez niezależną komisję oceniającą odpowiedź na leczenie (ang. IRAC — *Independent Response Adjudication Committee*) na podstawie kryteriów IMWG wynosiła 15,7 tygodnia (95% CI: 13,0; 20,1) w grupie Pom + LD-Dex; szacunkowy 26-tygodniowy współczynnik czasu wolnego od zdarzenia wyniósł 35,99% ( $\pm 3,46\%$ ). W grupie HD-Dex mediana czasu PFS wyniosła 8 tygodni (95% CI: 7,0; 9,0); szacunkowy 26-tygodniowy wskaźnik czasu przeżycia wolnego od zdarzenia wyniósł 12,15% ( $\pm 3,63\%$ ).

Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) oceniano w kilku odpowiednich podgrupach wg: płci, rasy, sprawności według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), czynników stratyfikacji (wieku, chorób w populacji, uprzednich terapii przeciw szpiczakowi [2, > 2]), wybranych parametrów o znaczeniu prognostycznym (początkowego stężenia beta-2-mikroglobuliny, początkowych stężeń albuminy, początkowego zaburzenia czynności nerek oraz ryzyka cytogenetycznego) oraz ekspozycji i oporności na wcześniejsze terapie przeciw szpiczakowi. Niezależnie od ocenianej grupy PFS był zasadniczo spójny z PFS obserwowanym w populacji ITT, w obu leczonych grupach.

Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w populacji ITT jest podsumowany w Tabeli 11. Krzywą Kaplana-Meiera dla PFS w populacji ITT przedstawiono na Rysunku 2.

**Tabela 11. Czas przeżycia wolny od progresji na podstawie przeglądu przez IRAC w oparciu o kryteria IMWG (stratyfikowany test log-rank) (populacja ITT)**

	<b>Pom+LD-Dex (N=302)</b>	<b>HD-Dex (N=153)</b>
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Ucięty, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Progresja/zgon, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Czas przeżycia wolny od progresji (tygodnie)		
Mediana <sup>a</sup>	15,7	8,0
Dwustronny 95% CI <sup>b</sup>	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Współczynnik ryzyka (Pom+LD-Dex:HD-Dex) dwustronny 95% CI <sup>c</sup>	0,45 [0,35; 0,59]	
Test log-rank dwustronny, wartość p <sup>d</sup>	<0,001	

Uwaga: CI = przedział ufności (*Confidence interval*); IRAC = niezależna komisja oceniająca odpowiedź na leczenie (*Independent Review Adjudication Committee*); NE = niepodlegające estymacji (*Not Estimable*).

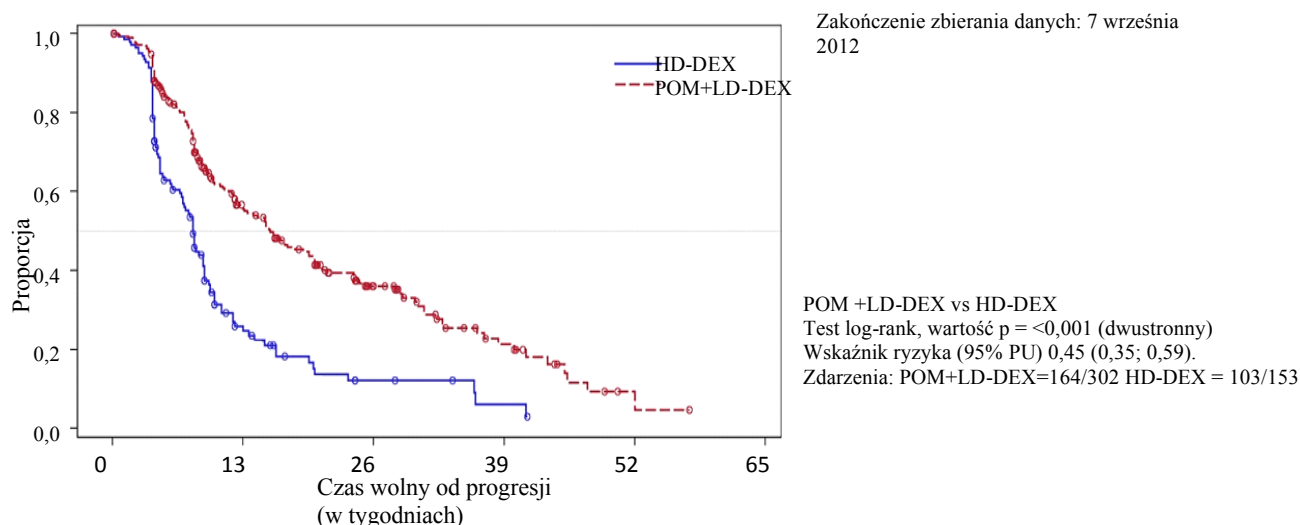
<sup>a</sup> Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera

<sup>b</sup> 95% przedział ufności dla mediany czasu przeżycia wolnego od progresji.

<sup>c</sup> W oparciu o model proporcjonalnego ryzyka Coxa porównujący funkcje ryzyka związane z grupami leczenia, stratyfikowanymi ze względu na wiek ( $\leq 75$  vs  $>75$ ), chorej populacji (oporni na lenalidomid i bortezomib vs nieoporni na obie substancje czynne), liczby uprzednich terapii przeciw szpiczakowi (=2 vs  $>2$ ).

<sup>d</sup> p - wartość w oparciu o stratyfikowany test log-rank z tymi samymi stratyfikującymi czynnikami, jak w modelu Coxa powyżej  
Zakończenie zbierania danych: 7 września 2012

**Rysunek 2. Czas wolny od progresji na podstawie przeglądu przez IRAC odpowiedzi na leczenie w oparciu o kryteria IMWG (stratyfikowany test log-rank) (populacja ITT)**



Przeżywalność ogółem (ang. *Overall Survival*, OS) była podstawowym drugorzędowym punktem końcowym. Całkowita liczba 226 (74,8%) pacjentów w grupie Pom + LD-Dex i 95 (62,1%) pacjentów w grupie HD-Dex pozostawała przy życiu w chwili zakończenia zbierania danych (7 września 2012). Mediana czasu OS na podstawie estymacji Kaplana-Meiera nie została osiągnięta dla Pom + LD-Dex, ale oczekuje się, że powinna wynieść co najmniej 48 tygodni, co się mieści w dolnej granicy 95% CI. Mediana czasu OS w grupie HD-Dex wyniosła 34 tygodnie (95% CI: 23,4; 39,9). Roczny wskaźnik czasu wolnego od zdarzeń wyniósł 52,6% ( $\pm 5,72\%$ ) w grupie Pom + LD-Dex i 28,4 ( $\pm 7,51\%$ ) w grupie HD-Dex. Różnica pomiędzy OS w obu leczonych grupach była znacząca statystycznie ( $p < 0,001$ ).

Przeżywalność ogółem (OS) populacji ITT jest podsumowana w Tabeli 12. Krzywą Kaplana-Meiera dla OS w populacji ITT przedstawiono na Rysunku 3.

Na podstawie wyników punktów końcowych PFS i OS, ustanowiony dla tego badania Komitet Monitorowania Danych zalecił, aby po zakończeniu badania pacjenci z grupy HD-Dex przeszli do grupy Pom + LD-Dex.

**Tabela 12. Przeżywalność ogółem (OS): Populacja ITT**

	Dane statystyczne	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Ucięty	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Zakończony zgonem	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Czas przeżycia (tygodnie)	Mediana <sup>a</sup>	NE	34,0
	Dwustronny 95% CI <sup>b</sup>	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Współczynnik ryzyka (Pom+LD-DEX:HD-Dex) [Dwustronny 95% CI <sup>c</sup> ]		0,53[0,37; 0,74]	
Test log-rank dwustronny, wartość p <sup>d</sup>		<0,001	

Uwaga: CI = przedział ufności (Confidence Interval); IRAC (Independent Review Adjudication Committee); NE = niepodlegające estymacji (Not Estimable).

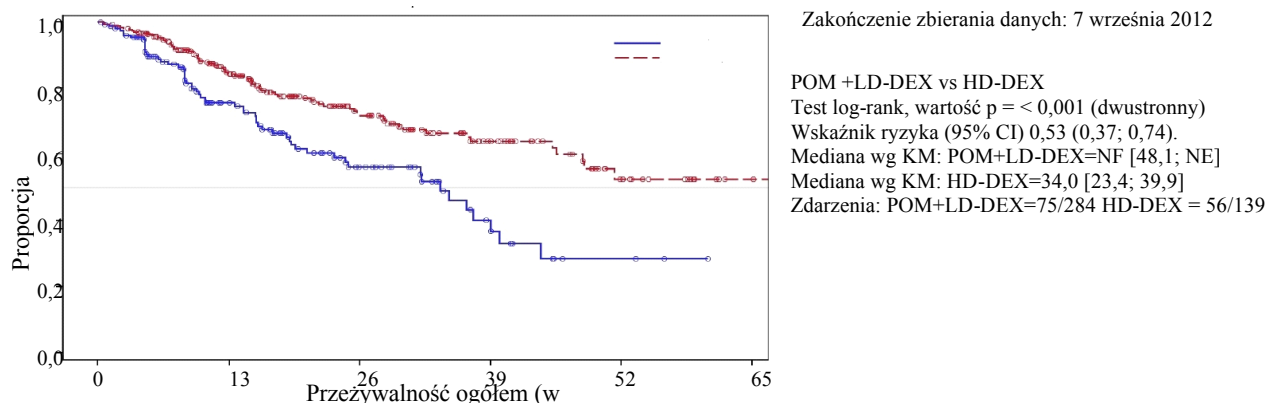
<sup>a</sup> Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera

<sup>b</sup> 95% przedział ufności dla mediany przeżywalności ogółem.

<sup>c</sup> W oparciu o model proporcjonalnego ryzyka Coxa porównujący funkcje ryzyk związane z grupami leczenia

<sup>d</sup> p - wartość w oparciu o niestratyfikowany test log-rank

Zakończenie zbierania danych: 7 września 2012

**Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżywalności ogółem (populacja ITT)****5.2 Właściwości farmakokinetyczne**Wchłanianie

Pomalidomid wchłania się co najmniej w 73% osiągając maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) po 2 do 3 godzinach po doustnym podaniu pojedynczej dawki. Ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) na pomalidomid zwiększa się w przybliżeniu liniowo i proporcjonalnie do dawki. Po podaniu pomalidomidu w wielokrotnych dawkach, współczynnik kumulacji pomalidomidu wynosi 27% do 31% dla AUC.

Posiłki o dużej zawartości tłuszczu lub posiłki wysokokaloryczne podawane jednocześnie z pomalidomidem zmniejszają jego wchłanianie, co powoduje zmniejszenie średniej wartości  $C_{max}$  leku w osoczu o około 27%, ma jednak minimalny wpływ na całkowitą absorpcję, dla której średnia wartość powierzchni pola pod krzywą (AUC) ulega obniżeniu o 8%. W związku z tym, pomalidomid może być podawany z jedzeniem lub bez jedzenia.

Dystrybucja

Pozorna objętości dystrybucji ( $V_d/F$ ) pomalidomidu w stanie stacjonarnym wynosi od 62 do 138 l. Po 4 dniach podawania pomalidomidu w dawce 2 mg raz na dobę, jest on dystrybuowany do nasienia zdrowych osób, osiągając po 4 godzinach od podania dawki (przybliżone  $T_{max}$ ) stężenie stanowiące około 67% jego stężenia w osoczu. Enancjomery pomalidomidu wiążą się *in vitro* z białkami osocza ludzkiego w zakresie od 12% do 44%, niezależnie od stężenia.

Metabolizm

Pomalidomid jest głównym składnikiem w krążeniu (około 70% radioaktywności w osoczu) *in vivo* u zdrowych osób, które otrzymały pojedynczą dawkę doustną [ $^{14}C$ ] pomalidomidu (2 mg). W osoczu nie występowały metabolity, których radioaktywność byłaby > 10% w stosunku do wyjściowej lub całkowitej radioaktywności osocza.

Dominującymi szlakami metabolicznymi wydalanej radioaktywności są hydroksylacja z następującą glukuronidacją lub hydroliza. W badaniach *in vitro*, zidentyfikowano CYP1A2 i CYP3A4 jako podstawowe izoenzymy biorące udział w hydroksylacji pomalidomidu za pośrednictwem cytochromu P450 (CYP), dodatkowo z niewielkim udziałem CYP2C19 i CYP2D6. Pomalidomid *in vitro* jest również substratem glikoproteiny P (P-gp). Jednoczesne podawanie pomalidomidu z ketokonazolem - silnym inhibitorem CYP3A4/5 i glikoproteiny P, lub karbamazepiną - silnym induktorem CYP3A4/5, nie miało istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na pomalidomid. Jednoczesne stosowanie fluwoksaminy - silnego inhibitora CYP1A2 z pomalidomidem w obecności ketokonazolu, zwiększała średnią ekspozycję na pomalidomid o 107% z 90% przedziałem ufności [91% do 124%], w porównaniu do stosowania pomalidomidu z ketokonazolem. W drugim badaniu, oceniającym

wyłącznie wpływ inhibitora CYP1A2 na metabolizm, jednoczesne podawanie samej fluwoksaminy z pomalidomidem, zwiększało średnią ekspozycję na pomalidomid o 125% z 90% przedziałem ufności [98% do 157%] w porównaniu do podawania samego pomalidomidu. Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), należy zmniejszyć dawkę pomalidomidu o 50%. Podawanie pomalidomidu palaczom tytoniu, o którym wiadomo, że indukuje izoformę CYP1A2, nie miało istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na pomalidomid w porównaniu do ekspozycji na pomalidomid obserwowanej u osób niepalących.

Na podstawie danych z badań *in vitro*, pomalidomid nie jest induktorem ani inhibitorem izoenzymów cytochromu P-450 oraz nie hamuje żadnego z transporterów leków, które badano. Nie przewiduje się klinicznie istotnych interakcji lekowych w przypadku jednoczesnego podawania pomalidomidu z substratami tych szlaków metabolicznych.

### Eliminacja

U zdrowych osób mediana okresu półtrwania pomalidomidu w fazie eliminacji, wynosi około 9,5 godziny i około 7,5 godziny u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Średni całkowity klirens (CL/F) pomalidomidu wynosi około 7-10 l/h.

Po jednorazowym podaniu doustnym [<sup>14</sup>C] pomalidomidu (2 mg) zdrowym osobom, około 73% i 15% radioaktywnej dawki było wydalane odpowiednio z moczem i kałem, a około 2% i 8% podanego radioaktywnego węgla zostało wydalone jako pomalidomid odpowiednio z moczem i kałem.

Pomalidomid jest intensywnie metabolizowany przed wydalaniem, powstałe metabolity są wydalane głównie z moczem. Trzy dominujące metabolity w moczu (powstałe w wyniku hydrolizy lub hydroksylacji z następującą glukuronidacją) stanowią odpowiednio około 23%, 17% i 12% dawki wydalanej z moczem.

Zależne od CYP metabolity stanowią około 43% całkowitej wydalonej radioaktywności, podczas, gdy niezależne od CYP metabolity hydrolityczne - 25%. Wydalony pomalidomid stanowił 10% całkowitej wydalonej radioaktywności (2% w moczu i 8% w kale).

### Farmakokinetyka populacyjna

W oparciu o analizę populacyjną parametrów farmakokinetycznych z wykorzystaniem modelu dwukompartamentowego stwierdzono, że klirens pozorny (CL/F) oraz pozorna centralna objętość dystrybucji ( $V_2/F$ ) były podobne u osób zdrowych oraz pacjentów ze szpiczakiem mnogim. W tkankach obwodowych pomalidomid był preferencyjnie wychwytywany przez komórki nowotworowe z pozornym klirensiem związanym z dystrybucją do tkanek obwodowych ( $Q/F$ ) oraz pozorną obwodową objętością dystrybucji ( $V_3/F$ ) wynoszącymi u osób ze szpiczakiem mnogim odpowiednio 3,7 i 8 razy więcej niż u osób zdrowych.

### Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych dotyczących podawania pomalidomidu dzieciom (w wieku < 18 lat).

### Pacjenci w wieku podeszłym

Analiza farmakokinetyki populacyjnej u zdrowych osób oraz u pacjentów ze szpiczakiem mnogim nie wykazała istotnego wpływu wieku (19-83 lat) na klirens pomalidomidu po podaniu doustnym. W badaniach klinicznych u pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat) narażonych na pomalidomid nie było potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 4.2).

### Zaburzenia czynności nerek

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że parametry farmakokinetyczne pomalidomidu nie są istotnie zmienione u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (określonym za pomocą klirensu

kreatyniny lub szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej [ang. eGFR]), w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny  $\geq 60$  ml/min). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (eGFR  $\geq 30$  do  $\leq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), średnia normalizowana ekspozycja (AUC) na pomalidomid wynosiła 98,2% w 90% przedziale ufności [77,4% do 120,6%], w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, niewymagających dializy (klirens kreatyniny  $< 30$  lub eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), średnia normalizowana ekspozycja (AUC) na pomalidomid wynosiła 100,2% w 90% przedziale ufności [79,7% do 127,0%], w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, wymagających dializy (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min, wymagana dializa), średnia normalizowana ekspozycja (AUC) na pomalidomid wzrosła o 35,8% w 90% przedziale ufności [79,7% do 127,0%], w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Średnie zmiany ekspozycji na pomalidomid w każdej z grup pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie są na tyle istotne, aby konieczna była zmiana dawkowania.

### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (zgodnie z klasyfikacją Childa-Pugha), w porównaniu do zdrowych osób, parametry farmakokinetyczne były nieznacznie zmienione. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych osób, średnia ekspozycja na pomalidomid zwiększyła się o 51% z 90% przedziałem ufności [9% do 110%]. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych osób, średnia ekspozycja na pomalidomid zwiększyła się o 58% z 90% przedziałem ufności [13% do 119%]. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych osób, średnia ekspozycja na pomalidomid zwiększyła się o 72% z 90% przedziałem ufności [24% do 138%]. Średnie zwiększenie ekspozycji na pomalidomid, obserwowane w poszczególnych grupach pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany schematu dawkowania ani dawki (patrz punkt 4.2).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym

U szczurów, przewlekłe podawanie pomalidomidu w dawkach 50 mg/kg mc./dobę, 250 mg/kg mc./dobę i 1000 mg/kg mc./dobę przez 6 miesięcy było dobrze tolerowane. Nie stwierdzono występowania działań niepożądanych po dawce do 1000 mg/kg mc./dobę (175-krotny współczynnik ekspozycji względem dawki klinicznej 4 mg).

Pomalidomid oceniano u małp w trwających do 9 miesięcy badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym. W badaniach tych małpy wykazywały większą od szczurów wrażliwość na działanie pomalidomidu. Główne objawy toksyczności obserwowane u małp dotyczyły układu krwiotwórczego/siateczkowo-śródbłonkowego. U małp, w 9-miesięcznym badaniu z zastosowaniem dawek 0,05 mg/kg mc./dobę, 0,1 mg/kg mc./dobę i 1 mg/kg mc./dobę, w przypadku dawki 1 mg/kg mc./dobę obserwowano zachorowalność i wczesną eutanazję u 6 zwierząt, które przypisywano wynikom działania immunosupresyjnego (zakażeniom gronkowcowym, zmniejszeniu liczby limfocytów we krwi obwodowej, przewlekłemu zapaleniu jelita grubego, zmniejszeniu masy tkanki limfoidalnej oraz małej liczbie komórek szpiku kostnego) występującego w przypadku dużych ekspozycji na pomalidomid (15-krotny współczynnik ekspozycji względem dawki klinicznej 4 mg dawki). Te wyniki działania immunosupresyjnego zakończyły się eutanazją 4 małp z powodu złego stanu zdrowia (wodniste stolce, brak apetytu, zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu i utrata masy ciała); ocena histopatologiczna tych zwierząt wykazała, przewlekłe zapalenie jelita grubego i atrofię kosmków jelita cienkiego. Zakażenie gronkowcem obserwowano u 4 małp; u 3 z tych zwierząt uzyskano pozytywną odpowiedź na leczenie antybiotykami, 1 zwierzę zmarło bez leczenia. Ponadto, u 1 z małp objawy odpowiadające ostrej białaczce szpikowej doprowadziły do eutanazji; obserwacje kliniczne oraz zmiany patologiczne pod względem klinicznym i (lub) zmiany w obrębie szpiku kostnego obserwowane u tego zwierzęcia były zgodne z objawami immunosupresji. Dla dawki 1 mg/kg mc./dobę obserwowano również minimalną lub łagodną proliferację przewodów żółciowych



związaną ze wzrostem aktywności fosfatazy zasadowej i GGTP. Ocena zwierząt, które powróciły do zdrowia wskazywała, że wszystkie związane z leczeniem objawy ustępowały po 8 tygodniach po zaprzestaniu leczenia. Nie dotyczyło to proliferacji wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych obserwowanej u jednego zwierzęcia z grupy otrzymującej dawkę 1 mg/kg mc./dobę. Dawki, po których nie obserwuje się działań niepożądanych (ang. *No observed adverse effect level*, NOAEL) wynosiły 0,1 mg/kg mc./dobę (0,5-krotny współczynnik ekspozycji względem dawki klinicznej 4 mg dawki).

#### Genotoksyczność/rakotwórczość

Pomalidomid podawany w dawkach do 2000 mg/kg mc./dobę nie wykazywał działania mutagennego w badaniach mutagenności prowadzonych na komórkach bakteryjnych i komórkach ssaków, oraz nie wywoływał aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach krwi obwodowej lub powstawania mikrojąder w polichromatycznych erytrocytach szpiku kostnego szczura. Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości.

#### Płodność i wczesny rozwój zarodkowy

W badaniach nad płodnością i wczesnym rozwojem zarodkowym u szczurów, pomalidomid podawano samcom i samicom w dawkach 25 mg/kg mc./dobę, 250 mg/kg mc./dobę i 1000 mg/kg mc./dobę. Badanie macicy w 13. dniu ciąży wykazało zmniejszenie liczby ruchliwych zarodków oraz zwiększenie liczby zarodków utraconych po implantacji przy wszystkich dawkach. W związku z tym, dawki, po których nie obserwuje się działań niepożądanych (NOAEL) w odniesieniu do obserwowanych zdarzeń, były mniejsze niż 25 mg/kg mc./dobę [AUC<sub>24h</sub> wynosiło 39960 ng•godz./ml (nanogram•godzina/mililitr) dla tej najmniejszej badanej dawki, a współczynnik ekspozycji wyniósł 99 względem dawki klinicznej 4 mg]. W przypadku, gdy leczone samce sparowano z nieleczonymi samicami, wszystkie parametry maciczne były porównywalne do parametrów w grupie kontrolnej. Na podstawie tych wyników, obserwowane skutki przypisano leczeniu samic.

#### Rozwój zarodkowo-płodowy

Zarówno u szczurów jak i u królików stwierdzono teratogenne działanie pomalidomidu w okresie głównej organogenezy. W badaniu nad rozwojem zarodkowo-płodowym u szczura po wszystkich wielkościach dawek (25 mg/kg mc./dobę, 250 mg/kg mc./dobę i 1000 mg/kg mc./dobę) obserwowano wady wrodzone, jak brak pęcherza moczowego, brak gruczołu tarczycowego, unieruchomienie i pozaosiowe ustawienie elementów odcinka lędźwiowego i piersiowego kręgosłupa [łuki centralne i (lub) nerwowe].

W badaniu tym nie obserwowano toksycznego działania na matkę. Z tego względu dawki NOAEL dla matki wynosiły 1000 mg/kg mc./dobę, natomiast dawki NOAEL dla toksyczności rozwojowej były mniejsze niż 25 mg/kg mc./dobę (AUC<sub>24h</sub> wynosiło 34340 ng•godz./ml w 17. dniu ciąży dla najmniejszej badanej dawki, a współczynnik ekspozycji wyniósł 85 względem dawki klinicznej 4 mg). U królików, w zakresie dawek od 10 mg/kg mc. do 250 mg/kg mc., pomalidomid powodował wady rozwoju zarodkowo-płodowego. Większa liczba nieprawidłowości serca była widoczna po wszystkich dawkach, a znacznie większa po dawce 250 mg/kg mc./dobę. Po dawkach 100 mg/kg mc. i 250 mg/kg mc. występował nieznaczny wzrost utraty zarodków po implantacji i nieznaczne zmniejszenie masy płodu. Po dawce 250 mg/kg mc., wady wrodzone płodu obejmowały anomalie kończyn [zgięte i (lub) zrotowane kończyny przednie i (lub) tylne, nieprzyłączony palec lub brak palca], anomalie związane ze szkieletem (brak skostnienia śródrezcza, nierówne ustawienie paliczka i śródrezcza, brak palca, brak skostnienia paliczka oraz krótka, bez cech kostnienia lub wygięta kość piszczelowa); nieznaczne rozszerzenie komory bocznej w mózgu; nienaturalne położenie prawej tętnicy podobojczykowej; brak środkowego płata płuc; niskie ułożenie nerki; zaburzenia morfologiczne wątroby; częściowo lub całkowicie nieskostniała miednica; zwiększona średnia częstość występowania dodatkowych żeber oraz zmniejszona średnia częstość występowania skostnienia kości stępu. Po dawkach 100 mg/kg mc./dobę oraz 250 mg/kg mc./dobę obserwowano niewielkie zmniejszenie przyrostu masy ciała samic, znaczące zmniejszenie stężenia trójglicerydów oraz znaczące zmniejszenia całkowitej i względnej masy śledziony. Dawki NOAEL dla matki

wynosiły 10 mg/kg mc./dobę, natomiast dawki NOAEL dla toksyczności rozwojowej były mniejsze niż 10 mg/kg mc./dobę (AUC<sub>24h</sub> wynosiło 418 ng•godz./ml w 19. dniu ciąży dla najmniejszej badanej dawki, podobnie do tego uzyskanego dla dawki klinicznej 4 mg).

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Zawartość kapsułki

Mannitol (E421)  
Skrobia żelowana  
Sodu stearylofumaratan

#### Otoczka kapsułki

##### *Produkt leczniczy Imnovid 1 mg kapsułki twarde*

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Indygotyna (E132)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Biały i czarny tusz

##### *Produkt leczniczy Imnovid 2 mg kapsułki twarde*

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Indygotyna (E132)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Erytrozyna (E127)  
Biały tusz

##### *Produkt leczniczy Imnovid 3 mg kapsułki twarde*

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Indygotyna (E132)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Biały tusz

##### *Produkt leczniczy Imnovid 4 mg kapsułki twarde*

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Indygotyna (E132)  
Błękit brylantowy FCF (E133)  
Biały tusz

#### Tusz nadruku

##### *Produkt leczniczy Imnovid 1 mg kapsułki twarde*

*Biały tusz*  
Szelak  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Symetykon  
Glikol propylenowy (E1520)  
Amonu wodorotlenek (E527)

*Czarny tusz*

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E172)

Glikol propylenowy (E1520)

Amonu wodorotlenek (E527)

*Produkt leczniczy Imnovid 2 mg kapsułki twarde, Imnovid 3 mg kapsułki twarde, Imnovid 4 mg kapsułki twarde*

*Biały tusz*

Szelak

Tytanu dwutlenek (E171)

Symetykon

Glikol propylenowy (E1520)

Amonu wodorotlenek (E527)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

4 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Kapsułki pakowane są w blistry wykonane z polichlorku winylu (PCW)/polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE) z folią aluminiową do przeciskania.

Wielkość opakowania 14 lub 21 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Kapsułek nie wolno otwierać ani łamać. W razie kontaktu proszku z pomalidomidem ze skórą, należy natychmiast dokładnie ją umyć wodą z mydłem. W razie kontaktu pomalidomidu z błonami śluzowymi, należy je dokładnie przepłukać wodą.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Po zakończeniu leczenia niewykorzystany produkt leczniczy musi zostać zwrócony do apteki.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Celgene Europe B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Holandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

### Produkt leczniczy Imnovid 1 mg kapsułki twarde

EU/1/13/850/001

EU/1/13/850/005

### Produkt leczniczy Imnovid 2 mg kapsułki twarde

EU/1/13/850/002

EU/1/13/850/006

### Produkt leczniczy Imnovid 3 mg kapsułki twarde

EU/1/13/850/003

EU/1/13/850/007

### Produkt leczniczy Imnovid 4 mg kapsułki twarde

EU/1/13/850/004

EU/1/13/850/008

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 sierpnia 2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11/07/2018

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

13/05/2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**
  1. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić szczegóły kontrolowanego systemu dystrybucji z odpowiednimi władzami krajowymi i musi wprowadzić taki program na szczeblu krajowym, aby zapewnić, że:
    - przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu, wszyscy lekarze zamierzający przepisać pomalidomid oraz wszyscy farmaceuci mogący wydawać pomalidomid, otrzymają opisany poniżej bezpośredni komunikat do pracowników opieki zdrowotnej;
    - przed przepisaniem (a gdzie stosowne i w uzgodnieniu z odpowiednimi władzami krajowymi, wydaniem) wszyscy pracownicy opieki zdrowotnej, którzy zamierzają przepisać (i wydać) pomalidomid, otrzymają pakiet informacyjny dla lekarza zawierający:
      - Zestaw edukacyjny dla pracowników opieki zdrowotnej

- Broszury edukacyjne dla pacjentów
  - Karty Pacjenta
  - Charakterystykę Produktu Leczniczego (ang. *SmPC*), ulotkę dla pacjenta oraz oznakowanie opakowań.
2. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien wprowadzić program zapobiegania ciąży (ang. *Pregnancy prevention programme*, PPP) w każdym kraju członkowskim. Szczegóły programu zapobiegania ciąży (PPP) powinny zostać uzgodnione z odpowiednimi władzami krajowymi w każdym kraju członkowskim i wdrożone przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu.
  3. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić ostateczny tekst bezpośredniego komunikatu do pracowników opieki zdrowotnej i zawartość pakietu informacyjnego dla lekarza z odpowiednimi władzami krajowymi w każdym kraju członkowskim oraz upewnić się, że materiały te zawierają kluczowe elementy opisane poniżej.
  4. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić wprowadzenie systemu kart pacjenta w każdym kraju członkowskim.

### **Kluczowe elementy, które muszą być zawarte**

#### **Bezpośrednie komunikaty do pracowników opieki zdrowotnej (przed wprowadzeniem do obrotu)**

Bezpośredni komunikat do pracowników opieki zdrowotnej powinien składać się z dwóch części:

- zasadniczego tekstu uzgodnionego z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi;
- specyficznych dla danego kraju wymagań, uzgodnionych z odpowiednimi władzami krajowymi odnośnie:
  - dystrybucji produktu leczniczego,
  - zapewnienia, że przed wydaniem pomalidomidu zostaną podjęte wszystkie właściwe działania.

#### **Zestaw edukacyjny dla pracowników opieki zdrowotnej**

Zestaw edukacyjny dla pracowników opieki zdrowotnej powinien zawierać poniższe elementy.

- Krótkie wprowadzenie dotyczące pomalidomidu i jego wskazania do stosowania.
- Maksymalny czas ordynacji leku
  - 4 tygodnie u kobiet mogących zajść w ciążę,
  - 12 tygodni u pozostałych kobiet i mężczyzn.
- Konieczność unikania ekspozycji płodu na pomalidomid, ze względu na działanie teratogenne pomalidomidu u zwierząt i spodziewane działanie teratogenne pomalidomidu u ludzi.
- Obowiązki pracowników opieki zdrowotnej związane z przepisywaniem pomalidomidu:
  - konieczność przekazania pacjentowi wyczerpujących wskazówek i udzielenia porad,
  - upewnienie się, że pacjenci są zdolni zastosować się do wymagań dotyczących bezpiecznego stosowania pomalidomidu,
  - konieczność zaopatrzenia pacjentów we właściwe broszury edukacyjne dla pacjentów i Kartę pacjenta.
- Wskazówki dotyczące bezpieczeństwa ważne dla wszystkich pacjentów:
  - Opis i procedury leczenia trombocytopenii wraz z częstością występowania uzyskaną na podstawie badań klinicznych.
  - Opis procedury leczenia niewydolności serca.
  - Usuwanie już niepotrzebnego leku.
  - Specyficzne dla danego kraju ustalenia dotyczące przepisywania i wydawania pomalidomidu.
- Opis programu zapobiegania ciąży (PPP) i klasyfikacja pacjentów na podstawie płci i możliwości zajścia w ciążę
  - Algorytm wprowadzania programu zapobiegania ciąży (PPP).

- Definicja kobiet mogących zajść w ciążę i działania, jakie powinien podjąć lekarz w razie wątpliwości w określeniu.
- Wskazówki dotyczące bezpieczeństwa dla kobiet mogących zajść w ciążę
  - Konieczność unikania ekspozycji płodu na produkt leczniczy.
  - Opis programu zapobiegania ciąży (PPP).
  - Konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji (nawet, jeśli u kobiety występuje brak menstruacji) i definicja skutecznej antykoncepcji:
    - tryb postępowania przy przeprowadzaniu testów ciążowych,
    - porady dotyczące stosowania odpowiednich testów,
    - przed rozpoczęciem leczenia,
    - podczas leczenia, w zależności od metody antykoncepcji,
    - po zakończeniu leczenia.
  - Konieczność natychmiastowego zaprzestania zażywania pomalidomidu przy podejrzeniu zajścia w ciążę.
  - Konieczność natychmiastowego powiadomienia lekarza prowadzącego o podejrzeniu zajścia w ciążę.
- Wskazówki dotyczące bezpieczeństwa dla mężczyzn
  - Konieczność unikania ekspozycji płodu.
  - Konieczność używania prezerwatyw, jeśli partnerka seksualna pacjenta jest w ciąży lub może zajść w ciążę i nie stosuje antykoncepcji (nawet, jeśli mężczyzna jest po wazektomii):
    - podczas leczenia pomalidomidem,
    - przez tydzień po przyjęciu ostatniej dawki pomalidomidu.
  - Pacjent nie powinien oddawać nasienia lub spermy w trakcie leczenia (w tym w trakcie przerw w dawkowaniu) i przez 7 dni po zakończeniu przyjmowania pomalidomidu.
  - Pacjent powinien poinformować lekarza prowadzącego, jeśli podczas zażywania przez niego pomalidomidu lub krótko po zaprzestaniu zażywania pomalidomidu, jego partnerka zaszła w ciążę.
- Wymagania w przypadku zajścia w ciążę
  - Instrukcja natychmiastowego zaprzestania zażywania pomalidomidu przez pacjentkę przy podejrzeniu zajścia w ciążę.
  - Konieczność skierowania kobiety do specjalisty doświadczonego w ocenie teratogennego skutku leczenia w celu przeprowadzenia takiej oceny i uzyskania odpowiedniej porady.
  - Dane adresowe do ośrodka lokalnego, gdzie należy zgłosić podejrzenie zajścia w ciążę.
  - Formularz zgłoszenia ciąży.
- Formularz potwierdzający dla pacjenta w celu zapewnienia, że pacjenci otrzymali właściwe porady odnośnie leczenia, metod antykoncepcyjnych i zapobiegania ciąży, odpowiednio dla danej płci i możliwości zajścia w ciążę.
- Formularze zgłoszenia zdarzenia niepożądanego.

### **Broszury edukacyjne dla pacjentów**

Powinny być 3 typy broszur edukacyjnych dla pacjentów:

- Broszura dla kobiet mogących zajść w ciążę i ich partnerów.
- Broszura dla kobiet niemogących zajść w ciążę.
- Broszura dla mężczyzn.

Wszystkie broszury dla pacjentów powinny zawierać następujące elementy:

- informację, że pomalidomid wykazuje działanie teratogenne u zwierząt i że należy spodziewać się działania teratogennego pomalidomidu u ludzi,
- informację, że pomalidomid może powodować trombocytopenię oraz o konieczności wykonywania regularnych badań krwi,
- opis Karty pacjenta i konieczności jej stosowania,



- usuwanie niepotrzebnego leku,
- Wskazówki dotyczące postępowania z pomalidomidem dla pacjentów, opiekunów oraz członków rodziny
- specyficzne dla danego kraju lub inne mające zastosowanie szczególne ustalenia dotyczące przepisywania pomalidomidu,
- informację, że pacjent nie powinien dawać pomalidomidu żadnej innej osobie,
- informację, że pacjent nie powinien oddawać krwi w trakcie leczenia (w tym w trakcie przerw w dawkowaniu) i przez 7 dni po zakończeniu przyjmowania pomalidomidu,
- informację, że pacjent powinien powiadomić lekarza prowadzącego o wszelkich zdarzeniach niepożądanych.

Poniższe informacje powinny być również dostarczone w stosownej broszurze.

#### Broszura dla kobiet mogących zajść w ciążę

- Konieczność unikania ekspozycji płodu na pomalidomid.
- Opis programu zapobiegania ciąży (PPP).
- Konieczność skutecznej antykoncepcji i definicja skutecznej antykoncepcji.
- Tryb postępowania przy przeprowadzaniu testów ciążowych:
  - przed rozpoczęciem leczenia
  - nie rzadziej niż co 4 tygodnie podczas leczenia (w tym w trakcie przerw w dawkowaniu), z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji w wyniku podwiązania jajowodów,
  - po zakończeniu leczenia.
- Konieczność natychmiastowego zaprzestania zażywania pomalidomidu przy podejrzeniu zajścia w ciążę.
- Konieczność natychmiastowego powiadomienia lekarza prowadzącego przy podejrzeniu zajścia w ciążę.

#### Broszura dla mężczyzn

- Konieczność unikania ekspozycji płodu na pomalidomid.
- Konieczność używania prezerwatyw, jeśli partnerka seksualna pacjenta jest w ciąży lub może zajść w ciążę i nie stosuje antykoncepcji (nawet, jeśli mężczyzna jest po wazektomii):
  - podczas leczenia pomalidomidem (w tym w trakcie przerw w dawkowaniu),
  - przez 7 dni po podaniu ostatniej dawki pomalidomidu.
- Informacja, że jeśli partnerka pacjenta zajdzie w ciążę, powinien on natychmiast powiadomić o tym lekarza prowadzącego.
- Informacja, że nie powinien on oddawać nasienia lub spermy w trakcie leczenia (w tym w trakcie przerw w dawkowaniu) i przez 7 dni po zakończeniu przyjmowania pomalidomidu.

#### Karta pacjenta

Karta pacjenta powinna zawierać następujące elementy:

- potwierdzenie uzyskania odpowiedniej porady,
- dokumentację dotyczącą zdolności do rozrodu,
- daty i wyniki testów ciążowych.
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Prowadzenie nieinterwencyjnego rejestru dotyczącego bezpieczeństwa po wprowadzeniu produktu do obrotu pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, leczonych pomalidomidem. Rejestr ma na celu	Końcowy Raport Badania Klinicznego:

monitorowanie częstości występowania działań niepożądanych leku w rzeczywistych sytuacjach, implementacji i stopnia przestrzegania programu zapobiegania ciąży (PPP) i kontrolowanego systemu dystrybucji na szczeblu krajowym, w uzgodnieniu z odpowiednim urzędem krajowym (tj. monitorowanie wypełniania kart pacjenta).	31 sierpnia 2023 r.
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (PAES) MM-007: w celu dalszego zbadania skuteczności pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczonych uprzednio co najmniej jednym schematem leczenia obejmującym lenalidomid, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć ostateczną analizę OS z randomizowanego, otwartego badania fazy III MM-007.	30 września 2021

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imnovid 1 mg kapsułki twarde

Pomalidomid

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda zawiera 1 mg pomalidomidu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 kapsułek twardych.

21 kapsułek twardych.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

OSTRZEŻENIE:

Ryzyko ciężkich wad rozwojowych. Nie stosować w okresie ciąży lub karmienia piersią.

Pacjent musi przestrzegać warunków programu zapobiegania ciąży dla produktu Imnovid.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Niewykorzystany produkt leczniczy należy zwrócić farmaceutyce do apteki.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/850/005 (wielkość opakowania 14 kapsułek twardych)  
EU/1/13/850/001 (wielkość opakowania 21 kapsułek twardych)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Imnovid 1 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imnovid 1 mg kapsułki twarde

Pomalidomid

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Celgene Europe B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imnovid 2 mg kapsułki twarde

Pomalidomid

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda zawiera 2 mg pomalidomidu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 kapsulek twardych.

21 kapsulek twardych.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

OSTRZEŻENIE:

Ryzyko ciężkich wad rozwojowych. Nie stosować w okresie ciąży lub karmienia piersią.

Pacjent musi przestrzegać warunków programu zapobiegania ciąży dla produktu Imnovid.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**



**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Niewykorzystany produkt leczniczy należy zwrócić farmaceutyce do apteki.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/850/006 (wielkość opakowania 14 kapsułek twardych)  
EU/1/13/850/002 (wielkość opakowania 21 kapsułek twardych)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Imnovid 2 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imnovid 2 mg kapsułki twarde

Pomalidomid

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Celgene Europe B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imnovid 3 mg kapsułki twarde

Pomalidomid

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda zawiera 3 mg pomalidomidu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 kapsułek twardych.

21 kapsułek twardych.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**OSTRZEŻENIE:**

Ryzyko ciężkich wad rozwojowych. Nie stosować w okresie ciąży lub karmienia piersią.

Pacjent musi przestrzegać warunków programu zapobiegania ciąży dla produktu Imnovid.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Niewykorzystany produkt leczniczy należy zwrócić farmaceutyce do apteki.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/850/007 (wielkość opakowania 14 kapsułek twardych)  
EU/1/13/850/003 (wielkość opakowania 21 kapsułek twardych)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Imnovid 3 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imnovid 3 mg kapsułki twarde

Pomalidomid

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Celgene Europe B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imnovid 4 mg kapsułki twarde

Pomalidomid

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda zawiera 4 mg pomalidomidu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 kapsułek twardych.

21 kapsułek twardych.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

OSTRZEŻENIE:

Ryzyko ciężkich wad rozwojowych. Nie stosować w okresie ciąży lub karmienia piersią.

Pacjent musi przestrzegać warunków programu zapobiegania ciąży dla produktu Imnovid.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Niewykorzystany produkt leczniczy należy zwrócić farmaceutyce do apteki.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/850/008 (wielkość opakowania 14 kapsulek twardych)  
EU/1/13/850/004 (wielkość opakowania 21 kapsulek twardych)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Imnovid 4 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imnovid 4 mg kapsułki twarde

Pomalidomid

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Celgene Europe B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**



**B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

**Imnovid 1 mg kapsułki twarde**  
**Imnovid 2 mg kapsułki twarde**  
**Imnovid 3 mg kapsułki twarde**  
**Imnovid 4 mg kapsułki twarde**  
pomalidomid

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy spodziewać się, że lek Imnovid spowoduje ciężkie wady rozwojowe i może prowadzić do śmierci płodu.

- Nie wolno przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży lub może zajść w ciążę.
- Trzeba stosować się do porad dotyczących antykoncepcji przedstawionych w niniejszej ulotce.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Imnovid i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imnovid
3. Jak przyjmować lek Imnovid
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Imnovid
6. Zawartość opakowania i inne informacje

## 1. Co to jest lek Imnovid i w jakim celu się go stosuje

### Co to jest lek Imnovid

Lek Imnovid zawiera substancję czynną „pomalidomid”. Lek ten jest podobny do talidomidu i należy do grupy leków, które wpływają na działanie układu immunologicznego (naturalnej odporności organizmu).

### W jakim celu stosuje się lek Imnovid

Lek Imnovid jest stosowany do leczenia osób dorosłych, u których występuje rodzaj nowotworu złośliwego zwany „szpiczakiem mnogim”.

Lek Imnovid stosuje się jednocześnie z:

- **dwoma innymi lekami**, bortezomibem (rodzaj leku stosowanego w chemioterapii) i deksametazonem (lek przeciwzapalny) u pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jeden inny rodzaj leczenia zawierający lenalidomid

**lub**

- **jednym z innym lekiem**, deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem, których stan uległ pogorszeniu, mimo że w przeszłości otrzymali już co najmniej dwa inne rodzaje leczenia zawierające lenalidomid i bortezomib.

### Co to jest szpiczak mnogi

Szpiczak mnogi jest nowotworem, który atakuje pewien rodzaj komórek krwi (nazywanych komórkami plazmatycznymi). Komórki te ulegają niekontrolowanemu wzrostowi i gromadzą się w szpiku kostnym, co powoduje uszkodzenie kości i nerek.

W zasadzie szpiczak mnogi jest nieuleczalny. Leczenie może jednak złagodzić objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby lub spowodować, że ustąpią na pewien czas - nazywane jest to „odpowiedzią” na leczenie.

### W jaki sposób działa lek Imnovid

Lek Imnovid działa na wiele różnych sposobów:

- przez zahamowanie rozwoju komórek szpiczakowych,
- przez pobudzanie układu immunologicznego tak, aby atakował komórki nowotworowe,
- hamując powstawanie naczyń krwionośnych, zasilających komórki nowotworowe.

### Korzyści ze stosowania leku Imnovid z bortezomibem i deksametazonem

Lek Imnovid, gdy jest stosowany jednocześnie z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jeden inny rodzaj leczenia, może zahamować rozwój szpiczaka mnogiego.

- Lek Imnovid stosowany z bortezomibem i deksametazonem zwykle opóźniał nawrót szpiczaka mnogiego do 11 miesięcy - w porównaniu z 7 miesiącami u pacjentów, którzy przyjmowali jedynie bortezomib i deksametazon.

### Korzyści ze stosowania leku Imnovid z deksametazonem

Lek Imnovid, gdy jest stosowany jednocześnie z deksametazonem u pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej dwa inne rodzaje leczenia, może zahamować rozwój szpiczaka mnogiego.

- Lek Imnovid stosowany z deksametazonem zwykle opóźniał nawrót szpiczaka mnogiego do 4 miesięcy - w porównaniu z 2 miesiącami u pacjentów, którzy przyjmowali jedynie deksametazon.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imnovid

### Kiedy nie przyjmować leku Imnovid:

- jeśli pacjentka jest w ciąży, podejrzewa, że zaszła w ciążę lub planuje zajście w ciążę, ponieważ należy spodziewać się, że **lek Imnovid będzie szkodliwy dla płodu** (mężczyźni i kobiety przyjmujący ten lek muszą przeczytać punkt „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność – informacja dla kobiet i mężczyzn” zamieszczony poniżej).
- jeśli pacjentka może zajść w ciążę, chyba że stosuje wszystkie niezbędne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność – informacja dla kobiet i mężczyzn”). Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, lekarz zawsze podczas przepisywania leku dokona wpisu, że pacjentka zrozumiała wszystkie niezbędne metody zapobiegania ciąży, które musi stosować i zapewni o tym pacjentkę.
- jeśli pacjent ma uczulenie na pomalidomid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku, wymienionych w punkcie 6. W przypadku podejrzenia uczulenia na lek, należy zwrócić się do lekarza po poradę.

Jeśli pacjent nie jest pewien czy którakolwiek z powyższych sytuacji go dotyczy, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed rozpoczęciem przyjmowania leku Imnovid.

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Imnovid należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta występowały kiedykolwiek w przeszłości zakrzepy krwi. Podczas leczenia lekiem Imnovid występuje zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów krwi w żyłach i tętnicach. Lekarz może zalecić dodatkowe leczenie (np. warfaryną) lub zmniejszyć dawkę leku Imnovid w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zakrzepów krwi.
- u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła reakcja nadwrażliwości, jak wysypka, świąd, obrzęk, zawroty głowy lub problemy z oddychaniem w trakcie przyjmowania podobnych leków o nazwach „talidomid” i „lenalidomid”.
- pacjent miał zawał mięśnia sercowego, ma niewydolność serca, występują u niego trudności w oddychaniu lub jeśli pali papierosy, ma wysokie ciśnienie krwi lub duże stężenia cholesterolu.
- u pacjenta występują rozległe zmiany nowotworowe w organizmie, w tym w szpiku kostnym. Mogą one prowadzić do stanu, w którym guzy ulegają rozpadowi, przyczyniając się do wystąpienia nietypowych stężeń składników chemicznych, co może prowadzić do niewydolności nerek. Pacjent może również odczuwać zaburzenia bicia serca. Stan ten nazywany jest zespołem rozpadu guza.
- u pacjenta występuje lub występowała neuropatia (uszkodzenie nerwu powodujące mrowienie lub ból dłoni, lub stóp).
- u pacjenta występuje lub występowało zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B. Przyjmowanie leku Imnovid może spowodować reaktywację wirusa u wcześniej zakażonych pacjentów, prowadząc do nawrotu zakażenia. Lekarz powinien sprawdzić, czy pacjent był w przeszłości zakażony wirusem zapalenia wątroby typu B.
- u pacjenta występuje lub wystąpiło w przeszłości połączenie którychkolwiek z następujących objawów: wysypka na twarzy lub rozległa wysypka, zaczerwienienie skóry, wysoka gorączka, objawy grypopodobne, powiększone węzły chłonne (obserwowane przez pacjenta objawy ciężkiej reakcji skórnej określanej jako „wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi” (ang. *DRESS — Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) lub „zespół nadwrażliwości na lek”, toksyczna rozplywna martwica naskórka (TEN) lub zespół Stevensa-Johnsona (SJS), patrz również punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Należy podkreślić, że u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych pomalidomidem może dojść do rozwoju dodatkowych rodzajów raka. Z tego względu lekarz prowadzący powinien dokładnie ocenić korzyści i ryzyko związane z przepisaniem tego leku pacjentowi.

Po zakończeniu leczenia pacjent powinien zwrócić wszystkie nieprzyjęte kapsułki do apteki.

**Ciąża, antykoncepcja i karmienie piersią - informacja dla kobiet i mężczyzn**

Jak wskazano poniżej, podczas stosowania leku Imnovid muszą być przestrzegane warunki programu zapobiegania ciąży.

Kobietom przyjmującym lek Imnovid nie wolno zajść w ciążę, nie wolno też, żeby partnerka mężczyzny leczonego pomalidomidem zaszła w ciążę, ponieważ należy spodziewać się, że lek ten uszkodzi płód.

Pacjent i jego partnerka powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas przyjmowania tego leku.

**Kobiety**

Nie należy stosować leku Imnovid, jeśli pacjentka jest w ciąży, podejrzewa, że jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę, ponieważ należy spodziewać się, że lek ten uszkodzi płód. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentka powinna zapytać lekarza prowadzącego, czy może zajść w ciążę, nawet jeśli uważa to za nieprawdopodobne.

Jeśli pacjentka może zajść w ciążę:

- musi stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały czas w trakcie leczenia i co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia. Pacjentka powinna porozmawiać z lekarzem prowadzącym o tym, która metoda zapobiegania ciąży jest dla niej najlepsza.
- za każdym razem podczas przepisywania leku, lekarz prowadzący upewni się, że pacjentka zrozumiała wszystkie niezbędne metody zapobiegania ciąży, które musi stosować, aby zapobiec zajściu w ciążę.
- lekarz prowadzący zleci wykonanie testów ciążowych przed leczeniem, nie rzadziej niż co 4 tygodnie w trakcie leczenia i po co najmniej 4 tygodniach od zakończenia leczenia.

Jeśli pomimo zastosowania metod zapobiegawczych pacjentka zajdzie w ciążę:

- musi natychmiast przerwać leczenie i natychmiast poinformować o tym lekarza prowadzącego.

#### *Karmienie piersią*

Nie wiadomo, czy lek Imnovid przenika do mleka ludzkiego. Jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza karmić piersią, musi powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu. Lekarz prowadzący poinformuje pacjentkę czy powinna przerwać, czy kontynuować karmienie piersią.

#### Mężczyźni

Lek Imnovid przenika do nasienia ludzkiego.

- Jeśli partnerka jest w ciąży lub może zajść w ciążę mężczyzna musi stosować prezerwatywy podczas całego okresu leczenia i przez 7 dni po zakończeniu leczenia.
- Jeśli partnerka mężczyzny będącego w trakcie leczenia lekiem Imnovid zajdzie w ciążę, należy natychmiast poinformować o tym lekarza. Partnerka powinna natychmiast zwrócić się do lekarza.

Pacjent nie powinien być dawcą nasienia lub spermy podczas leczenia i przez 7 dni po zakończeniu leczenia.

#### **Oddawanie krwi i badania krwi**

Podczas leczenia i przez 7 dni po zakończeniu leczenia pacjent nie powinien oddawać krwi. Przed leczeniem i podczas leczenia lekiem Imnovid, u pacjenta będą wykonywane regularne badania krwi. Postępuje się tak, ponieważ lek ten może spowodować zmniejszenie liczby komórek krwi (białych krwinek), które pomagają zwalczać zakażenia oraz zmniejszenie liczby komórek (płytek krwi), które pomagają zahamować krwawienia.

Lekarz prowadzący powinien wezwać pacjenta na badania krwi:

- przed leczeniem,
- co tydzień podczas pierwszych 8 tygodni leczenia,
- następnie co najmniej raz w miesiącu tak długo, jak pacjent przyjmuje lek Imnovid.

Lekarz prowadzący może zmienić dawkę leku Imnovid lub przerwać leczenie na podstawie wyników badań krwi pacjenta. Lekarz prowadzący może również zmienić dawkę lub zaprzestać stosowania leku, z uwagi na ogólny stan zdrowia pacjenta.

#### **Dzieci i młodzież**

Lek Imnovid nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

#### **Imnovid a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, ponieważ lek Imnovid może wpływać na działanie innych leków. Również inne leki mogą wpływać na działanie leku Imnovid.

Przed przyjęciem leku Imnovid należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, w szczególności jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- niektóre leki o działaniu przeciwgrzybiczym, takie jak ketokonazol
- niektóre antybiotyki (na przykład cyprofloksacyna, enoksacyna)
- niektóre leki przeciwdepresyjne, takie jak fluwoksamina.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Podczas przyjmowania leku Imnovid niektóre osoby mogą odczuwać zmęczenie, zawroty głowy, omdlenie, splątanie lub zmniejszoną czujność. Jeśli takie objawy wystąpią u pacjenta, nie należy prowadzić pojazdów, posługiwać się narzędziami ani obsługiwać maszyn.

### **Lek Imnovid**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej kapsułce, więc zasadniczo uważa się, że nie zawiera sodu.

## **3. Jak przyjmować lek Imnovid**

Lek Imnovid musi być podawany przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

### **Kiedy przyjmować lek Imnovid z innymi lekami**

#### Lek Imnovid z bortezomibem i deksametazonem

- Należy zapoznać się z ulotkami dołączonymi do bortezomibu i deksametazonu w celu uzyskania dalszych informacji na temat ich zastosowania i działania.
- Lek Imnovid, bortezomib i deksametazon stosuje się w cyklach leczenia. Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie).
- Poniższa tabela pozwala sprawdzić, jakie leki należy brać w poszczególnych dniach 3-tygodniowego cyklu:
  - Każdego dnia należy odnaleźć na tabeli odpowiedni dzień i sprawdzić, jakie leki trzeba przyjąć.
  - W niektóre dni należy przyjąć wszystkie 3 leki, w niektóre dni tylko 2 leki lub 1 lek, a w niektóre dni nie należy przyjmować żadnych leków.
- **IMN:** Imnovid; **BOR:** bortezomib; **DEX:** deksametazon

#### **Cykle od 1 do 8**

Dzień	Nazwa leku		
	IMN	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√	√	√
5	√		√
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√	√	√

#### **Cykl 9 i kolejne**

Dzień	Nazwa leku		
	IMN	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√		
5	√		
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√		

12	√		√
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

12	√		
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

- Po zakończeniu każdego 3-tygodniowego cyklu należy rozpocząć nowy cykl.

#### Lek Imnovid

tylko z deksametazonem

- Należy zapoznać się z ulotką dołączoną do leku deksametazon w celu uzyskania dalszych informacji na temat jego zastosowania i działania.
- Lek Imnovid i deksametazon stosuje się w cyklach leczenia. Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).
- Poniższa tabela pozwala sprawdzić, jakie leki należy brać w poszczególnych dniach 4-tygodniowego cyklu:
  - Każdego dnia należy odnaleźć na tabeli odpowiedni dzień i sprawdzić, jakie leki trzeba przyjąć.
  - W niektóre dni należy przyjąć oba leki, w niektóre dni tylko 1 lek, a w niektóre dni nie należy przyjmować żadnego leku.
- IMN:** Imnovid; **DEX:** deksametazon

Dzień	Nazwa leku	
	IMN	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		

- Po zakończeniu każdego 4-tygodniowego cyklu należy rozpocząć nowy cykl.

### **Jaką ilość leku Imnovid należy przyjmować z innymi lekami**

#### Lek Imnovid z bortezomibem i deksametazonem

- Zalecana dawka początkowa leku Imnovid to 4 mg na dobę.
- Zalecana dawka początkowa bortezomibu zostanie ustalona przez lekarza na podstawie wzrostu i masy ciała pacjenta ( $1,3 \text{ mg/m}^2$  powierzchni ciała).
- Zalecana dawka początkowa deksametazonu to 20 mg na dobę. Jednak jeśli pacjent jest w wieku powyżej 75 lat, zalecana dawka początkowa to 10 mg na dobę.

#### Lek Imnovid tylko z deksametazonem

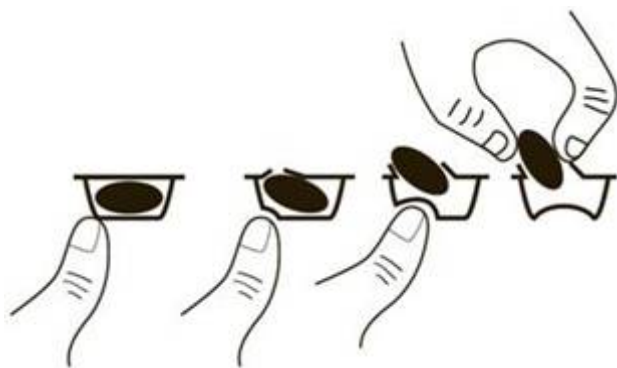
- Zalecana dawka leku Imnovid to 4 mg na dobę.
- Zalecana dawka początkowa deksametazonu to 40 mg na dobę. Jednak jeśli pacjent jest w wieku powyżej 75 lat, zalecana dawka początkowa to 20 mg na dobę.

Lekarz może zmniejszyć dawkę leku Imnovid, bortezomibu lub deksametazonu, lub zaprzestać leczenia jednym lub więcej z tych leków w zależności od wyników badań krwi pacjenta, jego ogólnego stanu zdrowia, stosowania innych leków (np. cyprofloksacyny, enoksacyny i fluwoksaminy) oraz jeśli u pacjenta wystąpią wynikające z leczenia działania niepożądane (szczególnie wysypka oraz obrzęk). Jeśli pacjent ma chorobę wątroby lub nerek, lekarz prowadzący będzie bardzo dokładnie sprawdzał stan zdrowia pacjenta w trakcie przyjmowania tego leku.

### **Jak przyjmować lek Imnovid**

- Nie łamać, nie otwierać, ani nie rozgryzać kapsułek. Jeśli proszek z uszkodzonej kapsułki leku Imnovid miał kontakt ze skórą, należy natychmiast dokładnie umyć skórę wodą z mydłem.
- Kapsułki należy połykać w całości - najlepiej popijając wodą.
- Kapsułki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.
- Lek Imnovid należy przyjmować, w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia.

W celu wyjęcia kapsułki z blistra, kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie z jednej strony i wypchnąć ją przez folię. Nie należy naciskać środka kapsułki, ponieważ może to spowodować jej uszkodzenie.



Jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami i pacjent jest dializowany, lekarz prowadzący doradzi, jak i kiedy przyjmować lek Imnovid.

### **Długość leczenia lekiem Imnovid**

Należy kontynuować cykle leczenia do czasu podjęcia przez lekarza decyzji o zaprzestaniu leczenia.



### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Imnovid**

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku pacjent powinien natychmiast powiadomić o tym lekarza lub udać się do szpitala. Pacjent powinien wziąć ze sobą opakowanie leku.

### **Pominięcie przyjęcia leku Imnovid**

Jeśli pacjent pominął przyjęcie leku Imnovid w dniu kiedy lek powinien zostać przyjęty, należy przyjąć kolejną kapsułkę o wyznaczonej porze następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki Imnovid.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Ciężkie działania niepożądane**

**Jeśli wystąpią jakiegokolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych, należy przerwać przyjmowanie leku Imnovid i natychmiast zwrócić się do lekarza – może być konieczne natychmiastowe leczenie.**

- gorączka, dreszcze, ból gardła, kaszel, owrzodzenia w jamie ustnej lub jakiegokolwiek inne objawy zakażenia (z uwagi na mniejszą liczbę białych krwinek, które pomagają zwalczać zakażenie).
- krwawienie lub siniaki występujące bez przyczyny, w tym krwawienie z nosa, jelit lub żołądka (z uwagi na wpływ leku na komórki krwi, zwane płytkami krwi).
- szybki oddech, szybkie tętno, gorączka i dreszcze, oddawanie bardzo niewielkiej ilości lub nieoddawanie moczu, nudności i wymioty, splątanie, utrata przytomności (z powodu zakażenia krwi nazywanego posocznicą lub wstrząsem septycznym).
- ciężka, utrzymująca się lub krwawa biegunka (także z bólem brzucha lub gorączką) wywołana przez bakterie zwane *Clostridium difficile*.
- ból w klatce piersiowej lub ból nóg i obrzęk, szczególnie podudzia i łydki (spowodowane występowaniem zakrzepów krwi).
- płytki oddech (ze względu na ciężkie zakażenia w obrębie klatki piersiowej, zapalenie płuc, niewydolność serca lub zakrzep krwi).
- obrzęk twarzy, ust, języka i gardła, mogące powodować trudności w oddychaniu (z powodu poważnej reakcji alergicznej nazywanej obrzękiem naczynioruchowym).
- niektóre rodzaje raka skóry (rak płaskonabłonkowy oraz rak podstawnokomórkowy), które mogą powodować zmianę wyglądu skóry lub powstanie narośli na skórze. Jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek zmiany na skórze podczas przyjmowania leku Imnovid, należy zgłosić to lekarzowi tak szybko, jak to możliwe.
- nawrót zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, co może spowodować zażółcenie skóry i białek oczu, ciemne zabarwienie moczu, ból brzucha po prawej stronie, gorączkę, nudności i wymioty. Należy natychmiast zwrócić się do lekarza w przypadku zaobserwowania tych objawów.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek z powyższych ciężkich działań niepożądanych, **należy przerwać przyjmowanie leku Imnovid i natychmiast zwrócić się do lekarza – może być konieczne natychmiastowe leczenie.**

### **Inne działania niepożądane**

**Bardzo częste** (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10):

- Brak tchu (duszność).
- Zakażenia płuc (zapalenie płuc i zapalenie oskrzeli).
- Zakażenia nosa, zatok i gardła wywołane przez bakterie lub wirusy.

- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek mogące spowodować niedokrwistość prowadzącą do zmęczenia oraz osłabienia.
- Małe stężenia potasu we krwi (hipokaliemia) mogące powodować osłabienie, kurcze mięśni, bóle mięśni, kołatanie serca, mrowienie lub drętwienie, duszność, zmiany nastroju.
- Duże stężenia cukru we krwi.
- Utrata apetytu.
- Zaparcia, biegunka lub nudności.
- Wymioty.
- Brak energii.
- Trudności w zasypianiu lub utrzymaniu ciągłości snu.
- Zawroty głowy, drżenie.
- Kurcze mięśni, osłabienie mięśni.
- Ból kości, ból pleców.
- Drętwienie, uczucie mrowienia lub pieczenia skóry, bóle rąk lub stóp (neuropatia obwodowa czuciowa).
- Obrzęk ciała, w tym obrzęk rąk i nóg.

**Częste** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10):

- Wywracanie się.
- Krwawienie wewnątrz czaszki.
- Obniżona zdolność do poruszania lub czucia w obrębie rąk, ramion, stóp i nóg z powodu uszkodzenia nerwów (neuropatia obwodowa czuciowo-ruchowa).
- Drętwienie, świąd i mrowienie skóry (parestezje).
- Uczucie wirowania w głowie utrudniające zachowanie prawidłowej pozycji stojącej i prawidłowe poruszanie.
- Obrzmienie wywołane gromadzeniem się płynu.
- Pokrzywka.
- Wysypki.
- Świąd skóry.
- Półpasiec.
- Szybkie i nieregularne bicie serca (migotanie przedsionków).
- Zawał serca (ból w klatce piersiowej rozprzestrzeniający się do ramion, szyi, szczęki, uczucie pocenia i braku tchu, nudności lub wymioty).
- Ból w klatce piersiowej, zakażenie w obrębie klatki piersiowej.
- Zwiększone ciśnienie krwi.
- Jednoczesne zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi (pancytopenia), przez co pacjent staje się bardziej podatny na krwawienia i siniaczenie. Może czuć się zmęczony, osłabiony oraz mieć duszności. Pacjent staje się również bardziej podatny na zakażenia.
- Zmniejszenie liczby limfocytów (rodzaju krwinek białych), często wywołane przez zakażenie (limfopenia).
- Małe stężenia magnezu we krwi (hipomagnezemia) mogące powodować zmęczenie, uogólnione osłabienie, kurcze mięśni, drażliwość oraz prowadzić do małych stężeń wapnia we krwi (hipokalcemia), które mogą wywoływać drętwienie i (lub) mrowienie rąk, stóp lub warg, kurcze mięśni, osłabienie mięśni, stany przedomdleniowe, splątanie.
- Małe stężenia fosforanów we krwi (hipofosfatemia) mogące powodować osłabienie mięśni i drażliwość lub splątanie.
- Duże stężenie wapnia we krwi (hiperkalcemia) mogące powodować spowolnienie odruchów i osłabienie mięśni szkieletowych.
- Duże stężenia potasu we krwi mogące powodować nieprawidłowy rytm serca

- Małe stężenia sodu we krwi mogące powodować zmęczenie i splątanie, drżenie mięśni, drgawki (napady padaczkowe) lub śpiączkę.
- Duże stężenie kwasu moczowego we krwi, które może prowadzić do zapalenia stawów w postaci dny moczanej.
- Niskie ciśnienie krwi mogące powodować zawroty głowy lub omdlenia.
- Objawy grypopodobne (grypa).
- Ból lub suchość w jamie ustnej.
- Zmiany w odczuwaniu smaku.
- Ból brzucha, obrzmienie brzucha.
- Uczucie splątania.
- Przygnębienie (depresja).
- Utrata przytomności, omdlenie.
- Zmętnienie oka (zaćma).
- Uszkodzenie nerek.
- Niezdolność oddawania moczu.
- Nieprawidłowe wyniki badań wątroby.
- Zakażenie dróg moczowych mogące powodować pieczenie w czasie oddawania moczu lub potrzebę częstszego oddawania moczu.
- Ból w miednicy.
- Utrata masy ciała.

**Niezbyt częste** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100):

- Udar.
- Zapalenie wątroby, które może powodować świąd skóry, zażółcenie skóry i białek oczu (żółtaczkę), jasne zabarwienie stolca, ciemne zabarwienie moczu oraz ból brzucha.
- Rozpad komórek nowotworowych prowadzący do uwolnienia się toksycznych związków do krwi (zespół rozpadu guza). Może to prowadzić do problemów z nerkami.

**Częstość nieznaną** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała, powiększone węzły chłonne i zajęcie innych narządów (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi określaną również jako „DRESS” lub „zespół nadwrażliwości na lek”, toksyczna rozplywna martwica naskórka lub zespół Stevensa-Johnsona). W przypadku wystąpienia tych objawów należy natychmiast zaprzestać stosowania pomalidomidu oraz skontaktować się z lekarzem, lub niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną. Patrz również punkt 2.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Imnovid**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku odpowiednio po: EXP lub Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować leku Imnovid, jeśli zauważy się jakiegokolwiek uszkodzenia lub ślady otwierania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Po zakończeniu terapii należy zwrócić niewykorzystany lek farmaceutyczny. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Imnovid

- Substancją czynną leku jest pomalidomid.
- Pozostałe składniki to mannitol (E421), skrobia żelowana oraz sodu stearylofumarany.

Imnovid 1 mg kapsułka, twarda:

- Każda kapsułka zawiera 1 mg pomalidomidu.
- Otoczka kapsułki zawiera: żelatynę, tytanu dwutlenek (E171), indygotynę (E132), żelaza tlenek żółty (E172) oraz biały i czarny tusz.
- Tusz nadruku zawiera: szelak, tytanu dwutlenek (E171), symetykon, glikol propylenowy (E1520) i amonu wodorotlenek (E527) (biały tusz) oraz szelak, żelaza dwutlenek czarny (E172), glikol propylenowy (E1520) i amonu wodorotlenek (E527) (czarny tusz).

Imnovid 2 mg kapsułka, twarda:

- Każda kapsułka zawiera 2 mg pomalidomidu.
- Otoczka kapsułki zawiera: żelatynę, tytanu dwutlenek (E171), indygotynę (E132), żelaza tlenek żółty (E172), erytrozynę (E127) oraz biały tusz.
- Tusz nadruku zawiera: biały tusz - szelak, tytanu dwutlenek (E171), symetykon, glikol propylenowy (E1520) i amonu wodorotlenek (E527).

Imnovid 3 mg kapsułka, twarda:

- Każda kapsułka zawiera 3 mg pomalidomidu.
- Otoczka kapsułki zawiera: żelatynę, tytanu dwutlenek (E171), indygotynę (E132), żelaza tlenek żółty (E172) oraz biały tusz.
- Tusz nadruku zawiera: biały tusz - szelak, tytanu dwutlenek (E171), symetykon, glikol propylenowy (E1520) i amonu wodorotlenek (E527).

Imnovid 4 mg kapsułka, twarda:

- Każda kapsułka zawiera 4 mg pomalidomidu.
- Otoczka kapsułki zawiera: żelatynę, tytanu dwutlenek (E171), indygotynę (E132), błękit brylantowy FCF (E133) oraz biały tusz.
- Tusz nadruku zawiera: biały tusz - szelak, tytanu dwutlenek (E171), symetykon, glikol propylenowy (E1520) i amonu wodorotlenek (E527).

### Jak wygląda lek Imnovid i co zawiera opakowanie

Lek Imnovid 1 mg kapsułki twarde: ciemnoniebieskie, nieprzezroczyste wieczko i żółty nieprzezroczysty korpus, z napisem „POML 1 mg”.

Lek Imnovid 2 mg kapsułki twarde: ciemnoniebieskie, nieprzezroczyste wieczko i pomarańczowy nieprzezroczysty korpus, z napisem „POML 2 mg”.

Lek Imnovid 3 mg kapsułki twarde: ciemnoniebieskie, nieprzezroczyste wieczko i zielony nieprzezroczysty korpus, z napisem „POML 3 mg”.

Lek Imnovid 4 mg kapsułki twarde: ciemnoniebieskie, nieprzezroczyste wieczko i niebieski nieprzezroczysty korpus, z napisem „POML 4 mg”.

Każde opakowanie zawiera 14 lub 21 kapsułek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny**

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

**Wytwórca**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:** 05/2019

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

**ANEKS IV**

**WNIOSKI DOTYCZĄCE PRYZNANIA ROCZNEJ OCHRONY DOPUSZCZENIA DO  
OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW**

**Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:**

- **rocznej ochrony dopuszczenia do obrotu**

CHMP dokonał oceny danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, z uwzględnieniem przepisów wnikających z art. 14 ust. 11 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, i uznaje, że nowe wskazanie terapeutyczne przynosi istotne korzyści kliniczne w porównaniu z obecnymi terapiami, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.