

## **Bezpośredni komunikat do fachowego personelu ochrony zdrowia**

Pragniemy poinformować Państwa o istotnych aspektach dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Imnovid® (pomalidomid), który otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w leczeniu dorosłych chorych w skojarzeniu z deksametazonem z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (MM), którzy otrzymali wcześniej przynajmniej dwa schematy leczenia obejmujące zarówno lenalidomid, jak i bortezomib, i u których w trakcie leczenia wystąpiła progresja choroby.

Treść niniejszego komunikatu została uzgodniona z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych.

### **Program zapobiegania ciąży**

- 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. W przypadku stosowania pomalidomidu w okresie ciąży można spodziewać się wystąpienia działania teratogennego pomalidomidu u ludzi.
- W okresie ciąży stosowanie pomalidomidu jest przeciwwskazane. Jest ono również przeciwwskazane u kobiet mogących zajść w ciążę, z wyjątkiem tych, które spełniają wszystkie warunki Programu Zapobiegania Ciąży określone dla pomalidomidu.

Szpiczak mnogim występuje głównie u osób w podeszłym wieku. Jednakże kobiety mogące zajść w ciążę także mogą zachorować. Pragniemy zwrócić Państwa uwagę na warunki Programu Zapobiegania Ciąży, które muszą być spełnione przez tę niewielką, szczególną grupę pacjentek.

### **Dalsze informacje o Programie Zapobiegania Ciąży i zalecenia**

#### **Kobiety mogące zajść w ciążę**

Wszystkie kobiety mogące zajść w ciążę muszą:

- Otrzymywać poradnictwo dotyczące spodziewanego działania teratogennego pomalidomidu na płód i konieczności stosowania skutecznych metod zapobiegania ciąży.
- Stosować jedną skuteczną metodę antykoncepcji przez 4 tygodnie przed leczeniem, podczas leczenia, podczas przerw w przyjmowaniu leku i przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia, chyba że pacjentka zobowiąże się do bezwzględnej i ciągłej abstynencji seksualnej potwierdzanej co miesiąc.
- wykazywać wynik ujemny testu ciążowego wykonywanego pod nadzorem fachowego personelu medycznego po pierwszych 4 tygodniach przyjmowania środków

antykoniecznych przed rozpoczęciem leczenia pomalidomidem, po każdym 4 tygodniach leczenia i po 4 tygodniach od zakończenia leczenia, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów. Ten wymóg przeprowadzania testu ciążowego dotyczy również kobiet mogących zająć w ciąży, które zobowiązały się do bezwzględnej i ciągłej abstinencji seksualnej.

Za przykłady skutecznych metod zapobiegania ciąży można uznać poniższe:

- o implant
- o wewnątrzmaciczny system hormonalny uwalniający lewonorgestrel (IUS)
- o octan medroksyprogesteronu w postaci depot
- o sterylizacja przez podwiązanie jajowodów
- o współżycie seksualne tylko z mężczyzną po wazektomii; wazektomia musi zostać potwierdzona dwoma ujemnymi badaniami nasienia
- o doustne tabletki antykoncepcyjne hamująca owulację, zawierające tylko pochodne progesteronu (np. dezogestrel).

Ze względu na zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z e szpiczakiem mnogim przyjmujących pomalidomid i deksametazon, stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest zalecane.

W idealnym przypadku przeprowadzenie testu ciążowego, wydanie recepty i leku powinno mieć miejsce tego samego dnia. Wydanie pomalidomidu powinno nastąpić nie później niż 7 dni od wystawienia recepty.

Część 4.4 ChPL podaje dalsze informacje dotyczące definicji kobiety mogącej zająć w ciąży, poradnictwa, skutecznego zapobiegania ciąży i testów ciążowych.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dostarczy pracownikom opieki z drowotnej materiały edukacyjne, a by u łatwić pacjentom uniknięcie ek spożycji p łodu n a pomalidomid i podkreślić ostrzeżenia dotyczące t eratogenności pomalidomidu, oraz dostarczyć porady na t emat a ntykonieczji prz ed roz poczęciem l eczenia i w skazówki o koni eczności wykonywania testów ciążowych.

Lekarz przepisujący lek musi poinformować pacjentów płci męskiej i żeńskiej o znanym zagrożeniu związanym z d działaniem t eratogennym l eku ora z o ścisłych z asadach postępowania dot yczących zapobiegania ciąży określonych w Programie Zapobiegania Ciąży, a t akże przekazać odpowiednią broszurę edukacyjną dla pacjenta oraz kopię deklaracji pacjenta/ki.

Krajowy s ystem kont rolowanej dy strybcji z ostał wprowadzony w poroz umieniu z odpow iednimi władzami kr ajowymi. K rajowy s ystem kont rolowanej dy strybcji ob ejmuje w ykorzystanie formularzy z amówienia n a l ek ora z z bierania s zczegółowych da nych z wiązanym z e w skazaniem, mający na c elu m onitorowanie w ykorzystania produkt u l eczniczego poza w skazaniami na t erenie kraju.

W przypadku stwierdzenia ciąży u pacjentki przyjmującej pomalidomid leczenie należy przerwać, a pacjentkę skierować do lekarza specjalizującego się lub posiadającego doświadczenie w zakresie



teratologii celem dokonania oceny i uzyskania porady. Jeżeli ciąża wystąpi u partnerki mężczyzny przyjmującego pomalidomid lub w ciągu 1 tygodnia po tym, jak przestał on przyjmować pomalidomid, powinien on natychmiast poinformować o tym swojego lekarza prowadzącego; zaleca się również, aby jego partnerka została skierowana do lekarza specjalizującego się lub posiadającego doświadczenie w zakresie teratologii celem dokonania oceny i uzyskania porady.

Mają również Państwo obowiązek poinformować Celgene s.p.a. o wszystkich takich przypadkach.

Przypadki stwierdzenia ciąży u pacjentki przyjmującej lek Imnovid® należy zgłaszać do:

Celgene Drug Safety Poland  
Celgene sp. z o.o.  
ul. Królowej Marysieńki 74  
02-954 Warszawa  
e-mail: [drugsafety-poland@celgene.com](mailto:drugsafety-poland@celgene.com)  
tel.: 22 550 37 05/09  
fax: 22 842 12 52

lub:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych URPLW MiPB  
ul. Żąbkowska 41  
03-736 Warszawa  
e-mail: [adr@urpl.gov.pl](mailto:adr@urpl.gov.pl)  
tel.: 22 492 13 01  
fax: 22 492 13 09

Formularz Zgłaszania Przypadków Ciąży Celgene – formularz będzie znajdować się w Zestawie Pracownika Opieki Zdrowotnej.

### **Mężczyźni**

Pomalidomid jest obecny w nasieniu podczas leczenia. Dlatego też wszyscy pacjenci płci męskiej powinni używać prezerwatyw przez cały okres trwania leczenia i przez 1 tydzień po przerwaniu leczenia jeżeli ich partnerka jest w ciąży lub jest kobietą mogącą zajść w ciążę niestosującą skutecznej antykoncepcji.

Pacjenci nie powinni oddawać spermy podczas leczenia (również w czasie przerw w przyjmowaniu leku) oraz przez 1 tydzień po zakończeniu przyjmowania pomalidomidu.

### **Wszyscy pacjenci**

Należy poinformować pacjentów, aby nie gromadzili tego leku i nienależnie zwrócili wszystkie niewykorzystane kapsułki do apteki po zakończeniu leczenia.

Pacjenci nie powinni oddawać krwi podczas leczenia (również w czasie przerw w przyjmowaniu leku) oraz przez 1 tydzień po zakończeniu przyjmowania pomalidomidu.

Celgene sp. z o.o.  
ul. Królowej Marysieńki 74  
02-954 Warszawa, Polska

tel.: +48 22 550 37 00  
fax: +48 22 550 37 11

NIP: 107-00-10-323  
KRS: 0000299642; Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy w Warszawie, XII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego  
Kapitał Zakładowy: 100 000 PLN



### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Pragniemy Państwu przypomnieć, że działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Imnovid® należy zgłaszać zgodnie z krajowym systemem zgłaszania do:

Celgene Drug Safety Poland  
Celgene sp. z o.o.  
ul. Królowej Marysieńki 74  
02-954 Warszawa  
e-mail: [drugsafety-poland@celgene.com](mailto:drugsafety-poland@celgene.com)  
tel.: 22 550 37 05/09  
fax: 22 842 12 52

lub:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych URPLW MiPB  
ul. Żąbkowska 41  
03-736 Warszawa  
e-mail: [adr@urpl.gov.pl](mailto:adr@urpl.gov.pl)  
tel.: 22 492 13 01  
fax: 22 492 13 09

### **Punkt kontaktu z firmą**

Jeżeli mają Państwo dalsze pytania, potrzebują dalszych informacji lub chcieliby otrzymać Edukacyjny Zestaw dla Pracowników Opieki Zdrowotnej Imnovidu®, prosimy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem Celgene:

Celgene sp. z o.o.  
ul. Królowej Marysieńki 74  
02-954 Warszawa  
e-mail: [drugsafety-poland@celgene.com](mailto:drugsafety-poland@celgene.com)  
tel.: 22 550 37 00  
fax: 22 842 12 52

### **Załączniki:**

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Celgene sp. z o.o.  
ul. Królowej Marysieńki 74  
02-954 Warszawa, Polska

tel.: +48 22 550 37 00  
fax: +48 22 550 37 11

NIP: 107-00-10-323  
KRS: 0000299642; Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy w Warszawie, XII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego  
Kapitał Zakładowy: 100 000 PLN

**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

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda kapsułka twarda zawiera 1 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.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

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, obejmujące 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

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Imnovid to 4 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w dniach od 1 do 21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Zalecana dawka deksametazonu to 40 mg przyjmowana doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu leczenia

Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych.

W przypadku progresji choroby należy zaprzestać leczenia.

#### Dostosowanie dawki pomalidomidu lub przerwanie leczenia

Poniżej przedstawiono wytyczne dotyczące przerywania leczenia i zmniejszania dawki pomalidomidu, w przypadku wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych:

- Wytyczne dotyczące dostosowania dawki pomalidomidu

Toksyczność	Dostosowanie dawki
<b>Neutropenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC* &lt;0.5 x 10<sup>9</sup>/l lub gorączka neutropeniczna (gorączka ≥38,5°C i ANC &lt;1 x 10<sup>9</sup>/l)</li> </ul>	Przerwać leczenie pomalidomidem i wykonywać CBC** raz w tygodniu.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC powróci do ≥1 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce 3 mg na dobę.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ponownie zmniejszy się do &lt;0.5 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Przerwać leczenie pomalidomidem
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC powróci do ≥1 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce o 1 mg mniejszej od dawki uprzednio stosowanej.
<b>Trombocytopenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba płytek krwi &lt;25 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Przerwać leczenie pomalidomidem i wykonywać CBC** raz w tygodniu
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba płytek krwi powróci do ≥50 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce 3 mg na dobę.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ponownie zmniejszy się do &lt;25 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Przerwać leczenie pomalidomidem.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba płytek krwi ≥50 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce o 1 mg mniejszej od dawki uprzednio stosowanej.

\*ANC – bezwzględna liczba neutrofilów (*ang. Absolute Neutrophil Count*); \*\*CBC – morfologia krwi z rozmazem (*ang. Complete Blood Count*);

Warunkiem rozpoczęcia nowego cyklu leczenia pomalidomidem jest liczba neutrofilów ≥1 x 10<sup>9</sup>/l oraz liczba płytek krwi ≥50 x 10<sup>9</sup>/l.

W przypadku wystąpienia neutropenii, lekarz powinien rozważyć zastosowanie czynników wzrostu.

W przypadku pozostałych działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia, które oceniono jako związane z pomalidomidem, leczenie należy przerwać i wznowić je stosując dawkę o 1 mg mniejszą od dawki uprzednio stosowanej, jeśli w ocenie lekarza działania niepożądane zmniejszyły się do ≤ 2. stopnia.

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

- Wytyczne dotyczące dostosowania dawki deksametazonu

Toksyczność	Dostosowanie dawki
Dyspepsja = 1-2. stopnia	Utrzymać dawkę i zastosować leczenie antagonistami receptorów histaminowych (H2) lub odpowiednikiem. Jeśli objawy nie ustępują, obniżyć dawkę o jeden poziom.
Dyspepsja ≥ 3. stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu uzyskania kontroli nad objawami. Po wznowieniu leczenia dodać antagonistę receptora H2 lub odpowiednik i obniżyć dawkę o jeden poziom.

<b>Toksyczność</b>	<b>Dostosowanie dawki</b>
Obrzęk $\geq 3$ . stopnia	W razie potrzeby zastosować leki diuretyczne i obniżyć dawkę o jeden poziom.
Splątanie lub wahania nastroju $\geq 2$ . stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu ustąpienia objawów. Po wznowieniu leczenia obniżyć dawkę o jeden poziom.
Oslabienie mięśni $\geq 2$ . stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu osłabienia mięśni $\leq 1$ . stopnia. Po wznowieniu leczenia obniżyć dawkę o jeden poziom.
Hiperglikemia $\geq 3$ . stopnia	Obniżyć dawkę o jeden poziom. W razie konieczności zastosować insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące.
Ostre zapalenie trzustki	Przerwać leczenie deksametazonem.
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.

Obniżenie poziomów dawkowania deksametazonu:

Obniżenie poziomu dawki (wiek  $\leq 75$  lat): dawka początkowa - 40 mg; poziom dawki 1 - 20 mg; poziom dawki 2 - 10 mg w dniach 1, 8, 15 i 22, każdego 28-dniowego cyklu leczenia.

Obniżenie poziomu dawki (wiek  $> 75$  lat): dawka początkowa - 20 mg; poziom dawki 1 - 12 mg; poziom dawki 2 - 8 mg w dniach 1, 8, 15 i 22, każdego 28-dniowego cyklu leczenia.

Jeśli objawy toksyczne nie ustąpią w ciągu 14 dni, dawka deksametazonu zostanie obniżona o jeden poziom.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Dzieci i młodzież

Brak wskazań do stosowania produktu leczniczego Imnovid u dzieci w wieku 0-17 lat w szpiczaku mnogim.

##### Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie jest wymagane 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 nerek

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania pomalidomidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 45$  ml/min) byli wyłączeni z badań klinicznych. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dokładnie monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania pomalidomidu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci, u których całkowite stężenie bilirubiny w osoczu krwi  $> 2$  mg/dl byli wyłączeni z badań klinicznych. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy dokładnie monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane.

##### Sposób podawania

Podanie doustne.

Imnovid należy przyjmować o tej samej porze każdego dnia. Kapsulek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać (patrz punkt 6.6). Ten produkt leczniczy należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą, razem z pokarmem lub bez pokarmu. Jeśli pacjent zapomniał przyjąć dawkę produktu leczniczego



Imnovid 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.

### 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.

### 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,\*
- przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa,
- uprzednia obustronna resekcja jajników z jajowodami lub histerektomia,
- genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

\*Brak menstruacji po leczeniu przeciwnowotworowym lub w czasie karmienia piersią nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę.

#### 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 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres trwania leczenia i przez 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 stosowania środków antykoncepcyjnych zaraz po wydaniu jej pomalidomidu, poprzedzonym uzyskaniem ujemnego wyniku testu ciążowego.
- Pacjentka rozumie konieczność wykonywania testów ciążowych i zgadza się na ich wykonywanie 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 ramach środków ostrożności, 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 podczas leczenia i 7 dni po przerwaniu i (lub) zakończeniu leczenia. Pacjenci płci męskiej po zabiegu wazektomii powinni używać prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży, 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 jedną właściwą metodę antykoncepcji przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia, przez 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 potwierdzanej 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,
- pożycie 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 jęgo 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 co 4 tygodnie, w tym 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.

### Mężczyźni

Pomalidomid jest obecny w spermie w trakcie leczenia. W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególnie populacje z potencjalnie wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, wszyscy pacjenci płci męskiej stosujący pomalidomid, w tym pacjenci po zabiegu wazektomii, muszą używać prezerwatyw przez cały okres 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.

Pacjenci płci męskiej nie powinni oddawać nasienia lub spermy w trakcie leczenia (w tym w trakcie przerw w dawkowaniu) i przez 7 dni po zakończeniu przyjmowania pomalidomidu.

### 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. 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 deksametazonem wystąpiły żylne zdarzenia zatorowo-zakrzepowe (głównie zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowe. 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]; przebyłym w ciągu 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia zawałem mięśnia sercowego, niestabilną lub słabo kontrolowaną dławicą piersiową) wyłączono z badań klinicznych pomalidomidu. W przypadku, gdy rozważa się leczenie pomalidomidem takich pacjentów, należy zachować właściwe środki ostrożności.

#### Zespół lizy guza

Może wystąpić zespół lizy guza. Największe ryzyko zespołu lizy 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. 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.

#### Reakcja alergiczna

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.

#### 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.

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

#### Działanie produktu leczniczego Imnovid 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 Imnovid

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 ekspozycję na pomalidomid o 104% z 90% przedziałem ufności [88% do 122%] w porównaniu do stosowania pomalidomidu z ketokonazolem. Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), pacjentów należy ściśle monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane.

#### 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.

### **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 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 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 Celgene ma 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

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 żylnej 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 żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (1,7%).

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

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W randomizowanym badaniu (CC-4047-MM-003), 302 pacjentom z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim podawano 4 mg pomalidomidu raz na dobę przez 21 dni każdego z 28-dniowych cykli, w skojarzeniu z cotygodniową małą dawką deksametazonu.

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych pomalidomidem z deksametazonem wymieniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania wszystkich reakcji niepożądanych oraz reakcji 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 wytycznymi i są one następujące: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) oraz niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ).

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</p> <p><b><u>Często</u></b> Posocznica neutropeniczna Odoskrzelowe zapalenie płuc Zapalenie oskrzeli Zakażenie dróg oddechowych Zakażenie górnych dróg oddechowych Zapalenie nosogardzieli</p>	<p><b><u>Często</u></b> Posocznica neutropeniczna Zapalenie płuc Odoskrzelowe zapalenie płuc Zakażenie dróg oddechowych Zakażenie górnych dróg oddechowych</p> <p><b><u>Niezbyt często</u></b> Zapalenie oskrzeli</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>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	<p><b><u>Bardzo często</u></b> Zmniejszony apetyt</p> <p><b><u>Często</u></b> Hiperkaliemia Hiponatremia</p>	<p><b><u>Często</u></b> Hiperkaliemia Hiponatremia</p> <p><b><u>Niezbyt często</u></b> Zmniejszony apetyt</p>
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	<p><b><u>Często</u></b> Splątanie</p>	<p><b><u>Często</u></b> Splątanie</p>

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	<p><b><u>Często</u></b> Zmniejszony poziom świadomości Neuropatia obwodowa czuciowa Zawroty głowy Drżenie</p>	<p><b><u>Często</u></b> Zmniejszony poziom świadomości</p> <p><b><u>Niezbyt często</u></b> Neuropatia obwodowa czuciowa Zawroty głowy Drżenie</p>
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	<p><b><u>Często</u></b> Zawroty głowy</p>	<p><b><u>Często</u></b> Zawroty głowy</p>
<p><b>Zaburzenia naczyniowe</b></p> <p><b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b></p>	<p><b><u>Często</u></b> Zakrzepica żył głębokich</p> <p><b><u>Bardzo często</u></b> Duszność Kaszel</p> <p><b><u>Często</u></b> Zatorowość płucna</p>	<p><b><u>Niezbyt często</u></b> Zakrzepica żył głębokich</p> <p><b><u>Często</u></b> Duszność</p> <p><b><u>Niezbyt często</u></b> Zatorowość płucna Kaszel</p>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	<p><b><u>Bardzo często</u></b> Biegunka Nudności Zaparcia</p> <p><b><u>Często</u></b> Wymioty</p>	<p><b><u>Często</u></b> Biegunka Wymioty Zaparcia</p> <p><b><u>Niezbyt często</u></b> Nudności</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 wątroby i dróg żółciowych</b>	<b><u>Niezbyt często</u></b> Hiperbilirubinemia	<b><u>Niezbyt często</u></b> Hiperbilirubinemia
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	<b><u>Często</u></b> Wysypka Świąd	<b><u>Często</u></b> Wysypka
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	<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
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	<b><u>Często</u></b> Zaburzenia czynności nerek Zatrzymanie moczu	<b><u>Często</u></b> Zaburzenia czynności nerek  <b><u>Niezbyt często</u></b> Zatrzymanie moczu
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	<b><u>Często</u></b> Ból w obrębie miednicy	<b><u>Często</u></b> Ból w obrębie miednicy
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<b><u>Bardzo często</u></b> Zmęczenie Gorączka Obrzęk obwodowy	<b><u>Często</u></b> Zmęczenie Gorączka Obrzęk obwodowy
<b>Badania diagnostyczne</b>	<b><u>Często</u></b> Zmniejszona liczba neutrofilii Zmniejszona liczba białych krwinek Zmniejszona liczba płytek krwi Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	<b><u>Często</u></b> Zmniejszona liczba neutrofilii Zmniejszona liczba białych krwinek Zmniejszona liczba płytek krwi Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej

Opis wybranych działań niepożądanychTeratogenność

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

Neutropenia występowała u 45,3% pacjentów otrzymujących pomalidomid z deksametazonem w małej dawce (Pom + LD-Dex), oraz u 19,5% pacjentów otrzymujących deksametazon w dużej dawce (HD-Dex). Neutropenia 3. lub 4. stopnia występowała u 41,7% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, w porównaniu do 14,8% otrzymujących HD-Dex. U pacjentów leczonych Pom + LD-Dex neutropenia rzadko miała ciężki przebieg (2,0% pacjentów), nie prowadziła do zakończenia leczenia, i u 21% pacjentów prowadziła do przerwania leczenia, a u 7,7% pacjentów do zmniejszenia dawki.

Gorączka neutropeniczna występowała u 6,7% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, a nie wystąpiła u żadnego z pacjentów otrzymujących HD-Dex. Wszystkie działania zgłoszono jako działania 3. lub 4. stopnia. Ciężką gorączkę neutropeniczną zgłoszono u 4% pacjentów. Gorączka neutropeniczna prowadziła do przerwania leczenia u 3,7% pacjentów i zmniejszenia dawki u 1,3% pacjentów. Nie prowadziła ona do zakończenia leczenia.

Trombocytopenia występowała u 27% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz u 26,8% pacjentów otrzymujących HD-Dex. Trombocytopenia 3. lub 4. stopnia występowała u 20,7% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz u 24,2% otrzymujących HD-Dex. W przypadku pacjentów leczonych Pom + LD-Dex trombocytopenia była ciężka u 1,7% pacjentów, prowadziła do zmniejszenia dawki u 6,3% pacjentów, przerwania leczenia u 8% pacjentów oraz do zakończenia leczenia u 0,7% pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zakażenia

Zakażenia były najczęstszymi niehematologicznymi objawami toksyczności; występowały u 55% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz u 48,3% pacjentów otrzymujących HD-Dex. W przybliżeniu połowa z tych zakażeń była 3. lub 4. stopnia; u 24% pacjentów leczonych Pom + LD-Dex i u 22,8% pacjentów otrzymujących HD-Dex.

U pacjentów leczonych Pom + LD-Dex najczęstszymi zakażeniami były zapalenie płuc i zakażenie górnych dróg oddechowych (odpowiednio u 10,7% i 9,3% pacjentów), z czego 24,3% zgłaszanych przypadków miało ciężki przebieg, a u 2,7% ze skutkiem śmiertelnym (5. stopnia). W przypadku pacjentów leczonych Pom + LD-Dex zakażenia prowadziły do zakończenia ich podawania u 2% pacjentów, przerwania leczenia u 14,3% pacjentów oraz do zmniejszenia dawki u 1,3% pacjentów.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Zdarzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wystąpiły u 3,3% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, oraz u 2% pacjentów otrzymujących HD-Dex. Reakcje 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 1,3% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, a nie wystąpiły u żadnego z pacjentów otrzymujących HD-Dex. W przypadku pacjentów leczonych Pom + LD-Dex zdarzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej miały ciężki przebieg u 1,7% pacjentów; nie zanotowano przypadków śmiertelnych w badaniach klinicznych, a zdarzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej nie prowadziły do zakończenia leczenia.

Wszystkim pacjentom uczestniczącym w badaniach klinicznych zapobiegawczo, obowiązkowo podawano 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).

### Neuropatia obwodowa

Pacjentów z aktualnie trwającą neuropatią obwodową  $\geq 2$ . stopnia wykluczono z badań klinicznych. Neuropatia obwodowa, głównie 1. lub 2. stopnia, wystąpiła u 12,3% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, oraz u 10,7% pacjentów otrzymujących HD-Dex. Reakcje 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 1,0% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz u 1,3% pacjentów otrzymujących HD-Dex. U pacjentów leczonych Pom + LD-Dex nie zgłaszano w badaniach klinicznych przypadków neuropatii obwodowej o ciężkim przebiegu. Neuropatia obwodowa prowadziła do zakończenia leczenia u 0,3% pacjentów (patrz punkt 4.4).

Mediana czasu do wystąpienia neuropatii wynosiła 2,1 tygodnia i mieściła się w zakresie od 0,1 do 48,3 tygodnia. Mediana czasu do wystąpienia neuropatii wypadła wcześniej u pacjentów otrzymujących HD-Dex w porównaniu do pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex (1,3 tygodnia wobec 2,1 tygodnia).

Mediana czasu do ustąpienia objawów wynosiła 22,4 tygodnia u pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz 13,6 tygodnia u pacjentów otrzymujących HD-Dex. Dolna wartość graniczna 95% CI wynosiła 5,3 tygodnia u pacjentów leczonych Pom + LD-Dex oraz 2 tygodnie u pacjentów otrzymujących HD-Dex.

### 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 za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach, w których produkt Imnovid 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.

Brak szczególnej informacji dotyczącej leczenia przedawkowania pomalidomidu. Nie wiadomo, czy pomalidomid lub jego metabolity można usunąć za pomocą dializy. W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie podtrzymujące.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunomodulujące, 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 komórkowej wrażliwej na lenalidomid, jak i na linii komórkowej odpornej 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 śródbłonka.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem oceniono w wielośrodkowym, 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 deksametaznu (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 był czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *Progression free survival*, PFS) według kryteriów IMWG (*International Myeloma Working Group*). W populacji ITT, mediana czasu PFS obliczana metodą przeglądu IRAC (*Independent Review 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 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 w populacji ITT jest podsumowany w Tabeli 1. Krzywą Kaplana-Meiera dla PFS w populacji ITT przedstawiono na Rysunku 1.

**Tabela 1: Czas przeżycia wolny od progresji obliczony dla przeglądu 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 (*Independent Review Adjudication Committee*); NE = niepodlegające estymacji (*Not Estimable*).

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

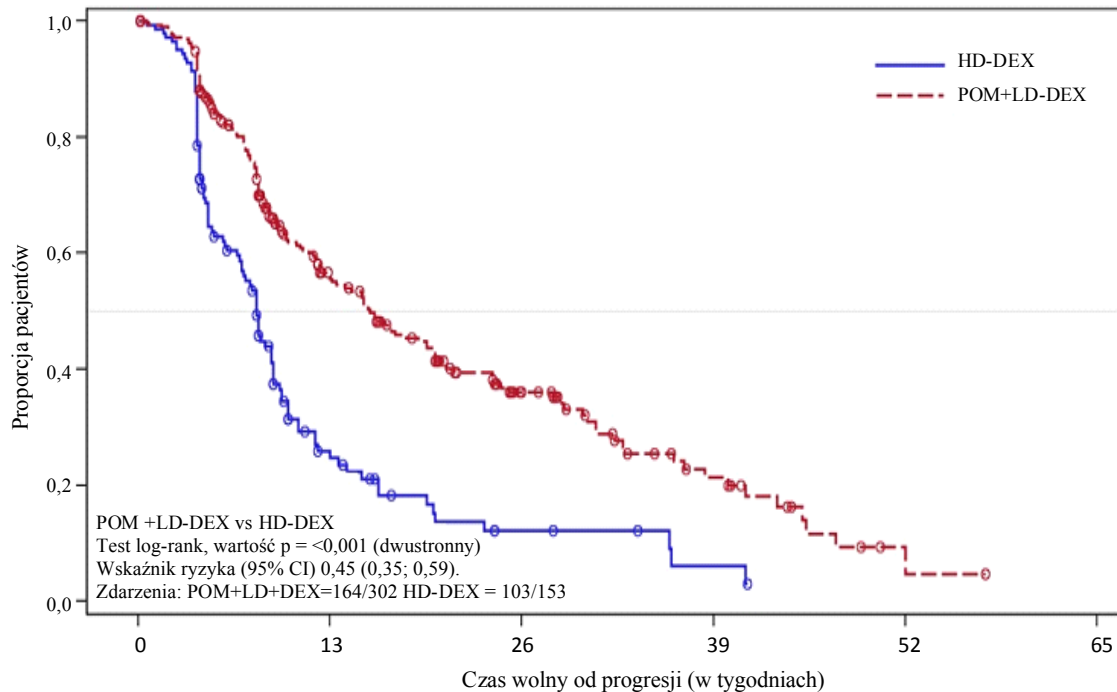
<sup>b</sup> 95% przedział ufności dla mediany czasu przeżycia wolnego od progresji.

<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 oba leki), 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 1: Czas wolny od progresji obliczony dla przeglądu IRAC odpowiedzi na leczenie w oparciu o kryteria IMWG (stratyfikowany test log-rank) (populacja ITT)**



Zakończenie zbierania danych: 7 września 2012

Czas przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*, OS) był 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 (7,51%) w grupie HD-Dex. Różnica pomiędzy OS w obu leczonych grupach była znacząca statystycznie ( $p < 0,001$ ).

Czas przeżycia całkowitego (OS) populacji ITT jest podsumowany w Tabeli 2. Krzywą Kaplana-Meiera dla OS w populacji ITT przedstawiono na Rysunku 2.

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 2: Czas przeżycia całkowitego (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).

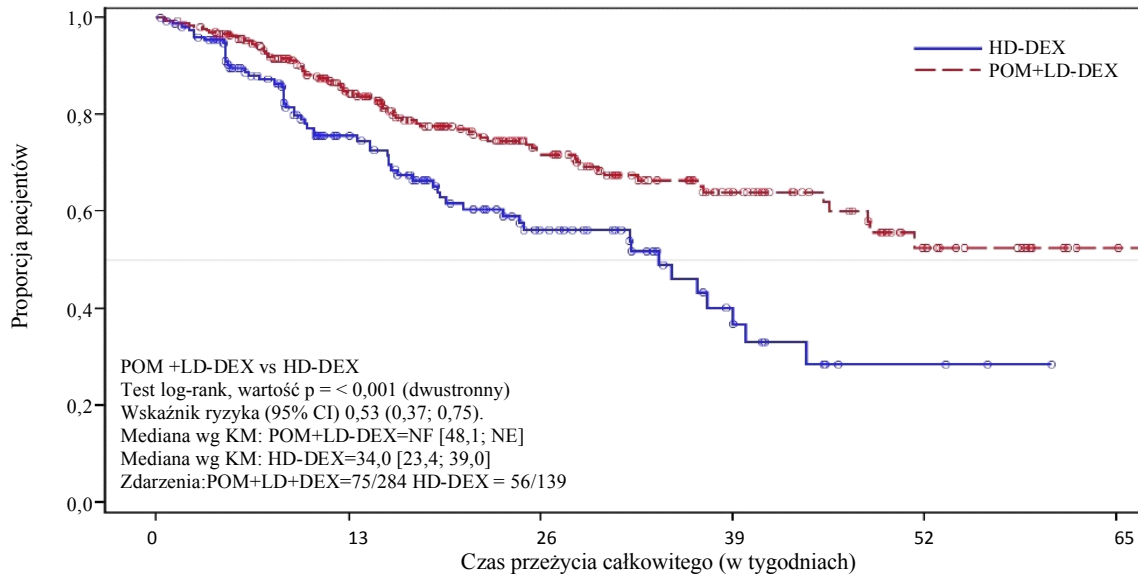
<sup>a</sup> Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera

<sup>b</sup> 95% przedział ufności dla mediany czasu przeżycia całkowitego.

<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 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (populacja ITT).**

Zakończenie zbierania danych: 7 września 2012

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków zwolniła z obowiązku przedstawienia wyników badań produktu leczniczego Imnovid we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze szpiczakiem mnogim (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 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 wartości  $C_{max}$  leku w osoczu o około 25%, ma jednak minimalny wpływ na całkowitą absorpcję, dla której 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 ochotników, 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, zwiększało ekspozycję na pomalidomid o 104% z 90% przedziałem ufności [88% do 122%], w porównaniu do stosowania pomalidomidu z ketokonazolem. Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), pacjentów należy ściśle monitorować czy nie występują u nich działania niepożądane.

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 ochotników 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 ochotnikom, 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 wydalanej radioaktywności, podczas, gdy niezależne od CYP metabolity hydrolityczne - 25%. Wydalony pomalidomid stanowił 10% całkowitej wydalanej 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<sub>2</sub>/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<sub>3</sub>/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 lub młodzieży (w wieku <18 lat).

#### Pacjenci w wieku podeszłym

Brak danych farmakokinetycznych u osób w wieku podeszłym. W badaniach klinicznych u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) narażonych na pomalidomid nie było potrzeby dostosowywania dawkowania. Patrz punkt 4.2.



Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badania dotyczącego stosowania pomalidomidu u osób z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badania dotyczącego stosowania pomalidomidu u osób z zaburzeniami czynności wątroby.

**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 miesiącu badania 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/rakotworczość

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 rakotworczości.

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, and 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 śródreżca, nierówne ustawienie paliczka i śródreżca, brak palca, brak skostnienia paliczka oraz krótkka, 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  
Skrobia żelowana  
Sodu stearylofumarat

#### Otoczka kapsułki zawiera:

Otoczka kapsułki 1 mg zawiera: żelatynę, tytanu dwutlenek (E171), indygotynę (E132), żelaza tlenek żółty (E172) oraz biały i czarny tusz.

#### Tusz nadruku:

Otoczka kapsułki 1 mg zawiera: biały tusz- szelak, tytanu dwutlenek (E171), symetykon, glikol propylenowy (E1520) i amonu wodorotlenek (E527). Czarny tusz- szelak, żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy (E1520) i amonu wodorotlenek (E527).

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 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 21 kapsułek.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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 Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Wielka Brytania

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

EU/1/13/850/001

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

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

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

28/07/2014

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

▼ 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 2 mg kapsułki twarde

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda kapsułka twarda zawiera 2 mg pomalidomidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka twarda.

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.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

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, obejmujące 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

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Imnovid to 4 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w dniach od 1 do 21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Zalecana dawka deksametazonu to 40 mg przyjmowana doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu leczenia

Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych.

W przypadku progresji choroby należy zaprzestać leczenia.

#### Dostosowanie dawki pomalidomidu lub przerwanie leczenia

Poniżej przedstawiono wytyczne dotyczące przerywania leczenia i zmniejszania dawki pomalidomidu, w przypadku wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych:

- Wytyczne dotyczące dostosowania dawki pomalidomidu

Toksyczność	Dostosowanie dawki
<b>Neutropenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC* &lt;0.5 x 10<sup>9</sup>/l lub gorączka neutropeniczna (gorączka ≥38,5°C i ANC &lt;1 x 10<sup>9</sup>/l)</li> </ul>	Przerwać leczenie pomalidomidem i wykonywać CBC** raz w tygodniu.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC powróci do ≥1 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce 3 mg na dobę.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ponownie zmniejszy się do &lt;0.5 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Przerwać leczenie pomalidomidem
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC powróci do ≥1 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce o 1 mg mniejszej od dawki uprzednio stosowanej.
<b>Trombocytopenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba płytek krwi &lt;25 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Przerwać leczenie pomalidomidem i wykonywać CBC** raz w tygodniu
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba płytek krwi powróci do ≥50 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce 3 mg na dobę.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ponownie zmniejszy się do &lt;25 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Przerwać leczenie pomalidomidem.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba płytek krwi ≥50 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce o 1 mg mniejszej od dawki uprzednio stosowanej.

\*ANC – bezwzględna liczba neutrofilów (*ang. Absolute Neutrophil Count*); \*\*CBC – morfologia krwi z rozmazem (*ang. Complete Blood Count*);

Warunkiem rozpoczęcia nowego cyklu leczenia pomalidomidem jest liczba neutrofilów ≥1 x 10<sup>9</sup>/l oraz liczba płytek krwi ≥50 x 10<sup>9</sup>/l.

W przypadku wystąpienia neutropenii, lekarz powinien rozważyć zastosowanie czynników wzrostu.

W przypadku pozostałych działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia, które oceniono jako związane z pomalidomidem, leczenie należy przerwać i wznowić je stosując dawkę o 1 mg mniejszą od dawki uprzednio stosowanej, jeśli w ocenie lekarza działania niepożądane zmniejszyły się do ≤ 2. stopnia.

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

- Wytyczne dotyczące dostosowania dawki deksametazonu

Toksyczność	Dostosowanie dawki
Dyspepsja = 1-2. stopnia	Utrzymać dawkę i zastosować leczenie antagonistami receptorów histaminowych (H2) lub odpowiednikiem. Jeśli objawy nie ustępują, obniżyć dawkę o jeden poziom.
Dyspepsja ≥ 3. stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu uzyskania kontroli nad objawami. Po wznowieniu leczenia dodać antagonistę receptora H2 lub odpowiednik i obniżyć dawkę o jeden poziom.

<b>Toksyczność</b>	<b>Dostosowanie dawki</b>
Obrzęk $\geq 3$ . stopnia	W razie potrzeby zastosować leki diuretyczne i obniżyć dawkę o jeden poziom.
Splątanie lub wahania nastroju $\geq 2$ . stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu ustąpienia objawów. Po wznowieniu leczenia obniżyć dawkę o jeden poziom.
Oslabienie mięśni $\geq 2$ . stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu osłabienia mięśni $\leq 1$ . stopnia. Po wznowieniu leczenia obniżyć dawkę o jeden poziom.
Hiperglikemia $\geq 3$ . stopnia	Obniżyć dawkę o jeden poziom. W razie konieczności zastosować insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące.
Ostre zapalenie trzustki	Przerwać leczenie deksametazonem.
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.

Obniżenie poziomów dawkowania deksametazonu:

Obniżenie poziomu dawki (wiek  $\leq 75$  lat): dawka początkowa - 40 mg; poziom dawki 1 - 20 mg; poziom dawki 2 - 10 mg w dniach 1, 8, 15 i 22, każdego 28-dniowego cyklu leczenia.

Obniżenie poziomu dawki (wiek  $> 75$  lat): dawka początkowa - 20 mg; poziom dawki 1 - 12 mg; poziom dawki 2 - 8 mg w dniach 1, 8, 15 i 22, każdego 28-dniowego cyklu leczenia.

Jeśli objawy toksyczne nie ustąpią w ciągu 14 dni, dawka deksametazonu zostanie obniżona o jeden poziom.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Dzieci i młodzież

Brak wskazań do stosowania produktu leczniczego Imnovid u dzieci w wieku 0-17 lat w szpiczaku mnogim.

##### Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie jest wymagane 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 nerek

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania pomalidomidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 45$  ml/min) byli wyłączeni z badań klinicznych. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dokładnie monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania pomalidomidu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci, u których całkowite stężenie bilirubiny w osoczu krwi  $> 2$  mg/dl byli wyłączeni z badań klinicznych. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy dokładnie monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane.

##### Sposób podawania

Podanie doustne.

Imnovid należy przyjmować o tej samej porze każdego dnia. Kapsulek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać (patrz punkt 6.6). Ten produkt leczniczy należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą, razem z pokarmem lub bez pokarmu. Jeśli pacjent zapomniał przyjąć dawkę produktu leczniczego

Imnovid 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.

### 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.

### 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,\*
- przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa,
- uprzednia obustronna resekcja jajników z jajowodami lub histerektomia,
- genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

\*Brak menstruacji po leczeniu przeciwnowotworowym lub w czasie karmienia piersią nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę.

#### 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 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres trwania leczenia i przez 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 stosowania środków antykoncepcyjnych zaraz po wydaniu jej pomalidomidu, poprzedzonym uzyskaniem ujemnego wyniku testu ciążowego.
- Pacjentka rozumie konieczność wykonywania testów ciążowych i zgadza się na ich wykonywanie 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 ramach środków ostrożności, 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 podczas leczenia i 7 dni po przerwaniu i (lub) zakończeniu leczenia. Pacjenci płci męskiej po zabiegu wazektomii powinni używać prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży, 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 jedną właściwą metodę antykoncepcji przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia, przez 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 potwierdzanej 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,
- pożycie 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 jęgo 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 rozpoczęcia leczenia pomalidomidem.

### Obserwacja kontrolna i zakończenie leczenia

Test ciążowy wykonywany pod nadzorem lekarza musi być powtarzany co 4 tygodnie, w tym 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.

### Mężczyźni

Pomalidomid jest obecny w spermie w trakcie leczenia. W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególne populacje z potencjalnie wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, wszyscy pacjenci płci męskiej stosujący pomalidomid, w tym pacjenci po zabiegu wazektomii, muszą używać prezerwatyw przez cały okres 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.

Pacjenci płci męskiej nie powinni oddawać nasienia lub spermy w trakcie leczenia (w tym w trakcie przerw w dawkowaniu) i przez 7 dni po zakończeniu przyjmowania pomalidomidu.

### 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 wskazaniem 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. 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 deksametazonem wystąpiły żylne zdarzenia zatorowo-zakrzepowe (głównie zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowe. 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]; przebyłym w ciągu 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia zawałem mięśnia sercowego, niestabilną lub słabo kontrolowaną dławicą piersiową) wyłączono z badań klinicznych pomalidomidu. W przypadku, gdy rozważa się leczenie pomalidomidem takich pacjentów, należy zachować właściwe środki ostrożności.

#### Zespół lizy guza

Może wystąpić zespół lizy guza. Największe ryzyko zespołu lizy 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. 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.

#### Reakcja alergiczna

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.

#### 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.

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

#### Działanie produktu leczniczego Imnovid 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 Imnovid

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 ekspozycję na pomalidomid o 104% z 90% przedziałem ufności [88% do 122%] w porównaniu do stosowania pomalidomidu z ketokonazolem. Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), pacjentów należy ściśle monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane.

#### 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.

### **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 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 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 Celgene ma 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

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 żylnej 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 żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (1,7%).

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

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W randomizowanym badaniu (CC-4047-MM-003), 302 pacjentom z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim podawano 4 mg pomalidomidu raz na dobę przez 21 dni każdego z 28-dniowych cykli, w skojarzeniu z cotygodniową małą dawką deksametazonu.

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych pomalidomidem z deksametazonem wymieniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania wszystkich reakcji niepożądanych oraz reakcji 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 wytycznymi i są one następujące: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) oraz niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ).

<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>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	<p><b><u>Bardzo często</u></b> Zapalenie płuc</p> <p><b><u>Często</u></b> Posocznica neutropeniczna Odoskrzelowe zapalenie płuc Zapalenie oskrzeli Zakażenie dróg oddechowych Zakażenie górnych dróg oddechowych Zapalenie nosogardzieli</p>	<p><b><u>Często</u></b> Posocznica neutropeniczna Zapalenie płuc Odoskrzelowe zapalenie płuc Zakażenie dróg oddechowych Zakażenie górnych dróg oddechowych</p> <p><b><u>Niezbyt często</u></b> Zapalenie oskrzeli</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>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	<p><b><u>Bardzo często</u></b> Zmniejszony apetyt</p> <p><b><u>Często</u></b> Hiperkaliemia Hiponatremia</p>	<p><b><u>Często</u></b> Hiperkaliemia Hiponatremia</p> <p><b><u>Niezbyt często</u></b> Zmniejszony apetyt</p>
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	<p><b><u>Często</u></b> Splątanie</p>	<p><b><u>Często</u></b> Splątanie</p>

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	<p><b><u>Często</u></b> Zmniejszony poziom świadomości Neuropatia obwodowa czuciowa Zawroty głowy Drżenie</p>	<p><b><u>Często</u></b> Zmniejszony poziom świadomości</p> <p><b><u>Niezbyt często</u></b> Neuropatia obwodowa czuciowa Zawroty głowy Drżenie</p>
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	<p><b><u>Często</u></b> Zawroty głowy</p>	<p><b><u>Często</u></b> Zawroty głowy</p>
<p><b>Zaburzenia naczyniowe</b></p> <p><b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b></p>	<p><b><u>Często</u></b> Zakrzepica żył głębokich</p> <p><b><u>Bardzo często</u></b> Duszność Kaszel</p> <p><b><u>Często</u></b> Zatorowość płucna</p>	<p><b><u>Niezbyt często</u></b> Zakrzepica żył głębokich</p> <p><b><u>Często</u></b> Duszność</p> <p><b><u>Niezbyt często</u></b> Zatorowość płucna Kaszel</p>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	<p><b><u>Bardzo często</u></b> Biegunka Nudności Zaparcia</p> <p><b><u>Często</u></b> Wymioty</p>	<p><b><u>Często</u></b> Biegunka Wymioty Zaparcia</p> <p><b><u>Niezbyt często</u></b> Nudności</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 wątroby i dróg żółciowych</b>	<b><u>Niezbyt często</u></b> Hiperbilirubinemia	<b><u>Niezbyt często</u></b> Hiperbilirubinemia
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	<b><u>Często</u></b> Wysypka Świąd	<b><u>Często</u></b> Wysypka
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	<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
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	<b><u>Często</u></b> Zaburzenia czynności nerek Zatrzymanie moczu	<b><u>Często</u></b> Zaburzenia czynności nerek  <b><u>Niezbyt często</u></b> Zatrzymanie moczu
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	<b><u>Często</u></b> Ból w obrębie miednicy	<b><u>Często</u></b> Ból w obrębie miednicy
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<b><u>Bardzo często</u></b> Zmęczenie Gorączka Obrzęk obwodowy	<b><u>Często</u></b> Zmęczenie Gorączka Obrzęk obwodowy
<b>Badania diagnostyczne</b>	<b><u>Często</u></b> Zmniejszona liczba neutrofilii Zmniejszona liczba białych krwinek Zmniejszona liczba płytek krwi Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	<b><u>Często</u></b> Zmniejszona liczba neutrofilii Zmniejszona liczba białych krwinek Zmniejszona liczba płytek krwi Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej



Opis wybranych działań niepożądanychTeratogenność

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

Neutropenia występowała u 45,3% pacjentów otrzymujących pomalidomid z deksametazonem w małej dawce (Pom + LD-Dex), oraz u 19,5% pacjentów otrzymujących deksametazon w dużej dawce (HD-Dex). Neutropenia 3. lub 4. stopnia występowała u 41,7% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, w porównaniu do 14,8% otrzymujących HD-Dex. U pacjentów leczonych Pom + LD-Dex neutropenia rzadko miała ciężki przebieg (2,0% pacjentów), nie prowadziła do zakończenia leczenia, i u 21% pacjentów prowadziła do przerwania leczenia, a u 7,7% pacjentów do zmniejszenia dawki.

Gorączka neutropeniczna występowała u 6,7% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, a nie wystąpiła u żadnego z pacjentów otrzymujących HD-Dex. Wszystkie działania zgłoszono jako działania 3. lub 4. stopnia. Ciężką gorączkę neutropeniczną zgłoszono u 4% pacjentów. Gorączka neutropeniczna prowadziła do przerwania leczenia u 3,7% pacjentów i zmniejszenia dawki u 1,3% pacjentów. Nie prowadziła ona do zakończenia leczenia.

Trombocytopenia występowała u 27% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz u 26,8% pacjentów otrzymujących HD-Dex. Trombocytopenia 3. lub 4. stopnia występowała u 20,7% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz u 24,2% otrzymujących HD-Dex. W przypadku pacjentów leczonych Pom + LD-Dex trombocytopenia była ciężka u 1,7% pacjentów, prowadziła do zmniejszenia dawki u 6,3% pacjentów, przerwania leczenia u 8% pacjentów oraz do zakończenia leczenia u 0,7% pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zakażenia

Zakażenia były najczęstszymi niehematologicznymi objawami toksyczności; występowały u 55% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz u 48,3% pacjentów otrzymujących HD-Dex. W przybliżeniu połowa z tych zakażeń była 3. lub 4. stopnia; u 24% pacjentów leczonych Pom + LD-Dex i u 22,8% pacjentów otrzymujących HD-Dex.

U pacjentów leczonych Pom + LD-Dex najczęstszymi zakażeniami były zapalenie płuc i zakażenie górnych dróg oddechowych (odpowiednio u 10,7% i 9,3% pacjentów), z czego 24,3% zgłaszanych przypadków miało ciężki przebieg, a u 2,7% ze skutkiem śmiertelnym (5. stopnia). W przypadku pacjentów leczonych Pom + LD-Dex zakażenia prowadziły do zakończenia ich podawania u 2% pacjentów, przerwania leczenia u 14,3% pacjentów oraz do zmniejszenia dawki u 1,3% pacjentów.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Zdarzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wystąpiły u 3,3% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, oraz u 2% pacjentów otrzymujących HD-Dex. Reakcje 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 1,3% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, a nie wystąpiły u żadnego z pacjentów otrzymujących HD-Dex. W przypadku pacjentów leczonych Pom + LD-Dex zdarzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej miały ciężki przebieg u 1,7% pacjentów; nie zanotowano przypadków śmiertelnych w badaniach klinicznych, a zdarzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej nie prowadziły do zakończenia leczenia.

Wszystkim pacjentom uczestniczącym w badaniach klinicznych zapobiegawczo, obowiązkowo podawano 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).

### Neuropatia obwodowa

Pacjentów z aktualnie trwającą neuropatią obwodową  $\geq 2$ . stopnia wykluczono z badań klinicznych. Neuropatia obwodowa, głównie 1. lub 2. stopnia, wystąpiła u 12,3% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, oraz u 10,7% pacjentów otrzymujących HD-Dex. Reakcje 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 1,0% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz u 1,3% pacjentów otrzymujących HD-Dex. U pacjentów leczonych Pom + LD-Dex nie zgłaszano w badaniach klinicznych przypadków neuropatii obwodowej o ciężkim przebiegu. Neuropatia obwodowa prowadziła do zakończenia leczenia u 0,3% pacjentów (patrz punkt 4.4).

Mediana czasu do wystąpienia neuropatii wynosiła 2,1 tygodnia i mieściła się w zakresie od 0,1 do 48,3 tygodnia. Mediana czasu do wystąpienia neuropatii wypadła wcześniej u pacjentów otrzymujących HD-Dex w porównaniu do pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex (1,3 tygodnia wobec 2,1 tygodnia).

Mediana czasu do ustąpienia objawów wynosiła 22,4 tygodnia u pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz 13,6 tygodnia u pacjentów otrzymujących HD-Dex. Dolna wartość graniczna 95% CI wynosiła 5,3 tygodnia u pacjentów leczonych Pom + LD-Dex oraz 2 tygodnie u pacjentów otrzymujących HD-Dex.

### 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 za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach, w których produkt Imnovid 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.

Brak szczególnej informacji dotyczącej leczenia przedawkowania pomalidomidu. Nie wiadomo, czy pomalidomid lub jego metabolity można usunąć za pomocą dializy. W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie podtrzymujące.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunomodulujące, 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem oceniono w wielośrodkowym, 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 deksametaznu (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 był czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *Progression free survival*, PFS) według kryteriów IMWG (*International Myeloma Working Group*). W populacji ITT, mediana czasu PFS obliczana metodą przeglądu IRAC (*Independent Review 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 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 w populacji ITT jest podsumowany w Tabeli 1. Krzywą Kaplana-Meiera dla PFS w populacji ITT przedstawiono na Rysunku 1.

**Tabela 1: Czas przeżycia wolny od progresji obliczony dla przeglądu 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 (*Independent Review Adjudication Committee*); NE = niepodlegające estymacji (*Not Estimable*).

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

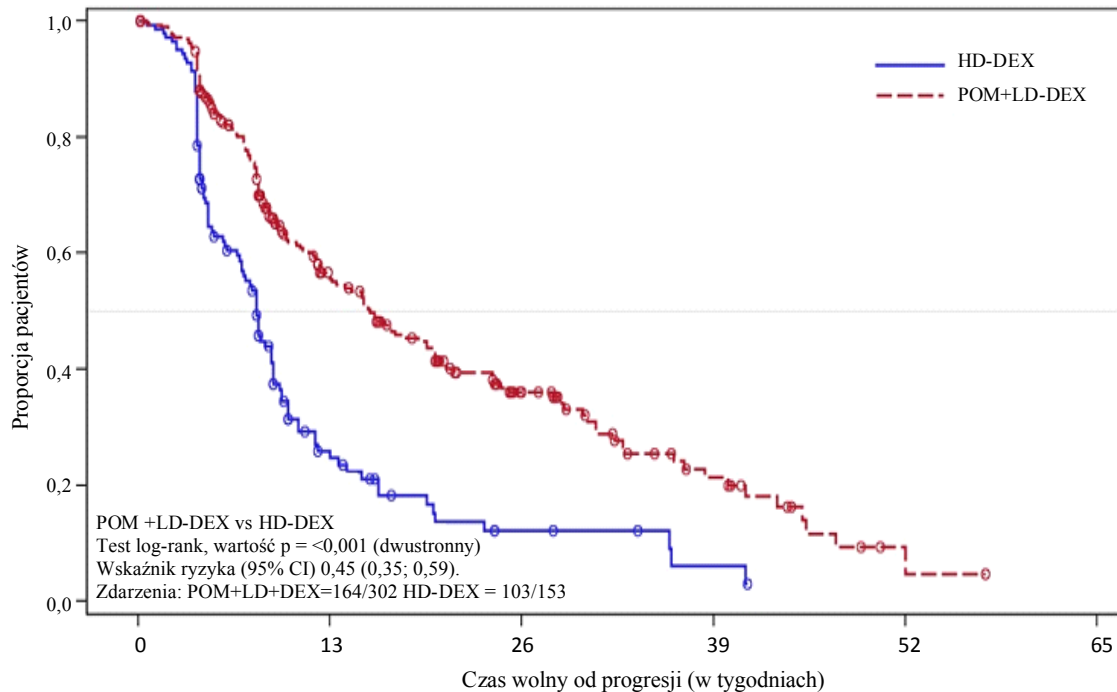
<sup>b</sup> 95% przedział ufności dla mediany czasu przeżycia wolnego od progresji.

<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 oba leki), 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 1: Czas wolny od progresji obliczony dla przeglądu IRAC odpowiedzi na leczenie w oparciu o kryteria IMWG (stratyfikowany test log-rank) (populacja ITT)**



Zakończenie zbierania danych: 7 września 2012

Czas przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*, OS) był 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 (7,51%) w grupie HD-Dex. Różnica pomiędzy OS w obu leczonych grupach była znacząca statystycznie ( $p < 0,001$ ).

Czas przeżycia całkowitego (OS) populacji ITT jest podsumowany w Tabeli 2. Krzywą Kaplana-Meiera dla OS w populacji ITT przedstawiono na Rysunku 2.

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 2: Czas przeżycia całkowitego (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).

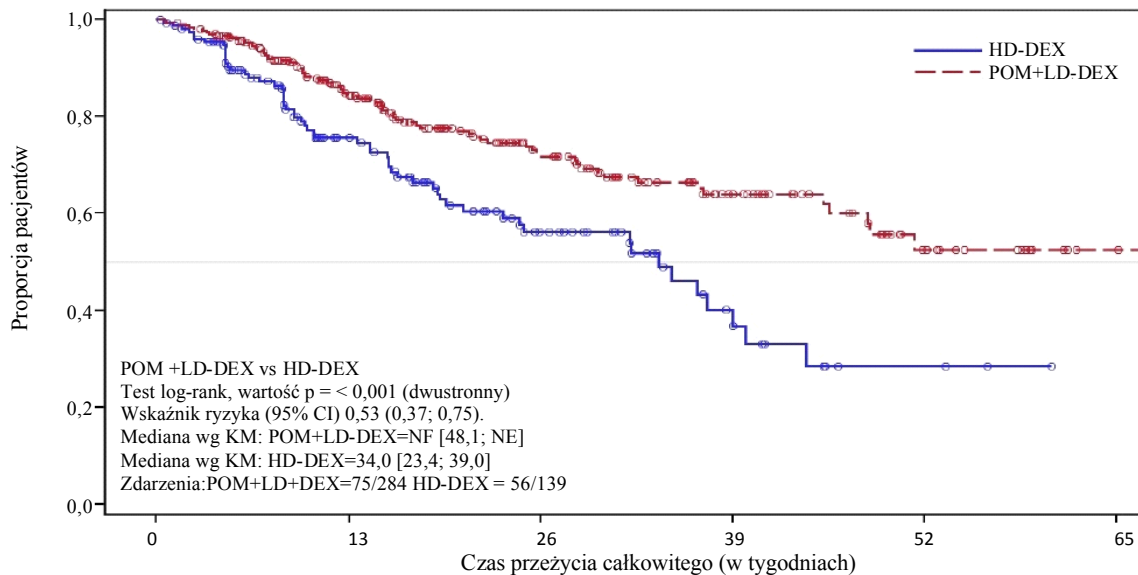
<sup>a</sup> Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera

<sup>b</sup> 95% przedział ufności dla mediany czasu przeżycia całkowitego.

<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 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (populacja ITT).**

Zakończenie zbierania danych: 7 września 2012

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków zwolniła z obowiązku przedstawienia wyników badań produktu leczniczego Imnovid we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze szpiczakiem mnogim (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 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 wartości  $C_{max}$  leku w osoczu o około 25%, ma jednak minimalny wpływ na całkowitą absorpcję, dla której 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 ochotników, 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, zwiększało ekspozycję na pomalidomid o 104% z 90% przedziałem ufności [88% do 122%], w porównaniu do stosowania pomalidomidu z ketokonazolem. Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), pacjentów należy ściśle monitorować czy nie występują u nich działania niepożądane.

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 ochotników 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 ochotnikom, około 73% i 15% radioaktywnej dawki było wydalone 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 wydalone 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 wydalanej radioaktywności, podczas, gdy niezależne od CYP metabolity hydrolityczne - 25%. Wydalony pomalidomid stanowił 10% całkowitej wydalanej radioaktywności (2% w moczu i 8% w kale).

#### Farmakokinetyka populacyjna

W oparciu o analizę populacyjną parametrów farmakokinetycznych z wykorzystaniem modelu dwukompartimentowego 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 lub młodzieży (w wieku <18 lat).

#### Pacjenci w wieku podeszłym

Brak danych farmakokinetycznych u osób w wieku podeszłym. W badaniach klinicznych u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) narażonych na pomalidomid nie było potrzeby dostosowywania dawkowania. Patrz punkt 4.2.

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badania dotyczącego stosowania pomalidomidu u osób z zaburzeniami czynności nerek.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badania dotyczącego stosowania pomalidomidu u osób z zaburzeniami czynności wątroby.

### **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 miesiącu badania 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/rakotworczość

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 rakotworczości.

#### 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, and 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 śródreżcza, nierówne ustawienie paliczka i śródreżcza, brak palca, brak skostnienia paliczka oraz krótkka, 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  
Skrobia żelowana  
Sodu stearylofumaran

#### Otoczka kapsułki zawiera:

Otoczka kapsułki 2 mg zawiera: żelatynę, tytanu dwutlenek (E171), indygotynę (E132), żelaza tlenek żółty (E172), erytrozynę (E127) i biały tusz.

#### Tusz nadruku:

Otoczka kapsułki 2 mg zawiera: biały tusz– szelak, tytanu dwutlenek (E171), symetykon, glikol propylenowy (E1520) i amonu wodorotlenek (E527).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 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 21 kapsułek.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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 Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Wielka Brytania

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

EU/1/13/850/002

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

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

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

28/07/2014

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

▼ 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 3 mg kapsułki twarde

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda kapsułka twarda zawiera 3 mg pomalidomidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka twarda.

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.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

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, obejmujące 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

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Imnovid to 4 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w dniach od 1 do 21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Zalecana dawka deksametazonu to 40 mg przyjmowana doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu leczenia

Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych.

W przypadku progresji choroby należy zaprzestać leczenia.

#### Dostosowanie dawki pomalidomidu lub przerwanie leczenia

Poniżej przedstawiono wytyczne dotyczące przerywania leczenia i zmniejszania dawki pomalidomidu, w przypadku wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych:

- Wytyczne dotyczące dostosowania dawki pomalidomidu

Toksyczność	Dostosowanie dawki
<b>Neutropenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC* &lt;0.5 x 10<sup>9</sup>/l lub gorączka neutropeniczna (gorączka ≥38,5°C i ANC &lt;1 x 10<sup>9</sup>/l)</li> </ul>	Przerwać leczenie pomalidomidem i wykonywać CBC** raz w tygodniu.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC powróci do ≥1 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce 3 mg na dobę.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ponownie zmniejszy się do &lt;0.5 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Przerwać leczenie pomalidomidem
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC powróci do ≥1 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce o 1 mg mniejszej od dawki uprzednio stosowanej.
<b>Trombocytopenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba płytek krwi &lt;25 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Przerwać leczenie pomalidomidem i wykonywać CBC** raz w tygodniu
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba płytek krwi powróci do ≥50 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce 3 mg na dobę.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ponownie zmniejszy się do &lt;25 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Przerwać leczenie pomalidomidem.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba płytek krwi ≥50 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce o 1 mg mniejszej od dawki uprzednio stosowanej.

\*ANC – bezwzględna liczba neutrofilów (*ang. Absolute Neutrophil Count*); \*\*CBC – morfologia krwi z rozmazem (*ang. Complete Blood Count*);

Warunkiem rozpoczęcia nowego cyklu leczenia pomalidomidem jest liczba neutrofilów ≥1 x 10<sup>9</sup>/l oraz liczba płytek krwi ≥50 x 10<sup>9</sup>/l.

W przypadku wystąpienia neutropenii, lekarz powinien rozważyć zastosowanie czynników wzrostu.

W przypadku pozostałych działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia, które oceniono jako związane z pomalidomidem, leczenie należy przerwać i wznowić je stosując dawkę o 1 mg mniejszą od dawki uprzednio stosowanej, jeśli w ocenie lekarza działania niepożądane zmniejszyły się do ≤ 2. stopnia.

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

- Wytyczne dotyczące dostosowania dawki deksametazonu

Toksyczność	Dostosowanie dawki
Dyspepsja = 1-2. stopnia	Utrzymać dawkę i zastosować leczenie antagonistami receptorów histaminowych (H2) lub odpowiednikiem. Jeśli objawy nie ustępują, obniżyć dawkę o jeden poziom.
Dyspepsja ≥ 3. stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu uzyskania kontroli nad objawami. Po wznowieniu leczenia dodać antagonistę receptora H2 lub odpowiednik i obniżyć dawkę o jeden poziom.

<b>Toksyczność</b>	<b>Dostosowanie dawki</b>
Obrzęk $\geq 3$ . stopnia	W razie potrzeby zastosować leki diuretyczne i obniżyć dawkę o jeden poziom.
Splątanie lub wahania nastroju $\geq 2$ . stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu ustąpienia objawów. Po wznowieniu leczenia obniżyć dawkę o jeden poziom.
Oslabienie mięśni $\geq 2$ . stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu osłabienia mięśni $\leq 1$ . stopnia. Po wznowieniu leczenia obniżyć dawkę o jeden poziom.
Hiperglikemia $\geq 3$ . stopnia	Obniżyć dawkę o jeden poziom. W razie konieczności zastosować insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące.
Ostre zapalenie trzustki	Przerwać leczenie deksametazonem.
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.

Obniżenie poziomów dawkowania deksametazonu:

Obniżenie poziomu dawki (wiek  $\leq 75$  lat): dawka początkowa - 40 mg; poziom dawki 1 - 20 mg; poziom dawki 2 - 10 mg w dniach 1, 8, 15 i 22, każdego 28-dniowego cyklu leczenia.

Obniżenie poziomu dawki (wiek  $> 75$  lat): dawka początkowa - 20 mg; poziom dawki 1 - 12 mg; poziom dawki 2 - 8 mg w dniach 1, 8, 15 i 22, każdego 28-dniowego cyklu leczenia.

Jeśli objawy toksyczne nie ustąpią w ciągu 14 dni, dawka deksametazonu zostanie obniżona o jeden poziom.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Dzieci i młodzież

Brak wskazań do stosowania produktu leczniczego Imnovid u dzieci w wieku 0-17 lat w szpiczaku mnogim.

##### Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie jest wymagane 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 nerek

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania pomalidomidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 45$  ml/min) byli wyłączeni z badań klinicznych. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dokładnie monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania pomalidomidu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci, u których całkowite stężenie bilirubiny w osoczu krwi  $> 2$  mg/dl byli wyłączeni z badań klinicznych. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy dokładnie monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane.

##### Sposób podawania

Podanie doustne.

Imnovid należy przyjmować o tej samej porze każdego dnia. Kapsulek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać (patrz punkt 6.6). Ten produkt leczniczy należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą, razem z pokarmem lub bez pokarmu. Jeśli pacjent zapomniał przyjąć dawkę produktu leczniczego

Imnovid 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.

### 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.

### 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,\*
- przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa,
- uprzednia obustronna resekcja jajników z jajowodami lub histerektomia,
- genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

\*Brak menstruacji po leczeniu przeciwnowotworowym lub w czasie karmienia piersią nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę.

#### 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 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres trwania leczenia i przez 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 stosowania środków antykoncepcyjnych zaraz po wydaniu jej pomalidomidu, poprzedzonym uzyskaniem ujemnego wyniku testu ciążowego.
- Pacjentka rozumie konieczność wykonywania testów ciążowych i zgadza się na ich wykonywanie 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 ramach środków ostrożności, 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 podczas leczenia i 7 dni po przerwaniu i (lub) zakończeniu leczenia. Pacjenci płci męskiej po zabiegu wazektomii powinni używać prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży, 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 jedną właściwą metodę antykoncepcji przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia, przez 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 potwierdzanej 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,
- pożycie 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 jęgo 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 rozpoczęcia leczenia pomalidomidem.

### Obserwacja kontrolna i zakończenie leczenia

Test ciążowy wykonywany pod nadzorem lekarza musi być powtarzany co 4 tygodnie, w tym 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.

### Mężczyźni

Pomalidomid jest obecny w spermie w trakcie leczenia. W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególne populacje z potencjalnie wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, wszyscy pacjenci płci męskiej stosujący pomalidomid, w tym pacjenci po zabiegu wazektomii, muszą używać prezerwatyw przez cały okres 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.

Pacjenci płci męskiej nie powinni oddawać nasienia lub spermy w trakcie leczenia (w tym w trakcie przerw w dawkowaniu) i przez 7 dni po zakończeniu przyjmowania pomalidomidu.

### 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. 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 deksametazonem wystąpiły żylne zdarzenia zatorowo-zakrzepowe (głównie zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowe. 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]; przebyłym w ciągu 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia zawałem mięśnia sercowego, niestabilną lub słabo kontrolowaną dławicą piersiową) wyłączono z badań klinicznych pomalidomidu. W przypadku, gdy rozważa się leczenie pomalidomidem takich pacjentów, należy zachować właściwe środki ostrożności.

#### Zespół lizy guza

Może wystąpić zespół lizy guza. Największe ryzyko zespołu lizy 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. 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.

#### Reakcja alergiczna

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.

#### 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.

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

#### Działanie produktu leczniczego Imnovid 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 Imnovid

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 ekspozycję na pomalidomid o 104% z 90% przedziałem ufności [88% do 122%] w porównaniu do stosowania pomalidomidu z ketokonazolem. Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), pacjentów należy ściśle monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane.

#### 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.

### **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 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 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 Celgene ma 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

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 żylnej 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 żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (1,7%).

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

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W randomizowanym badaniu (CC-4047-MM-003), 302 pacjentom z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim podawano 4 mg pomalidomidu raz na dobę przez 21 dni każdego z 28-dniowych cykli, w skojarzeniu z cotygodniową małą dawką deksametazonu.

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych pomalidomidem z deksametazonem wymieniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania wszystkich reakcji niepożądanych oraz reakcji 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 wytycznymi i są one następujące: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) oraz niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ).

<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>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	<p><b><u>Bardzo często</u></b> Zapalenie płuc</p> <p><b><u>Często</u></b> Posocznica neutropeniczna Odoskrzelowe zapalenie płuc Zapalenie oskrzeli Zakażenie dróg oddechowych Zakażenie górnych dróg oddechowych Zapalenie nosogardzieli</p>	<p><b><u>Często</u></b> Posocznica neutropeniczna Zapalenie płuc Odoskrzelowe zapalenie płuc Zakażenie dróg oddechowych Zakażenie górnych dróg oddechowych</p> <p><b><u>Niezbyt często</u></b> Zapalenie oskrzeli</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>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	<p><b><u>Bardzo często</u></b> Zmniejszony apetyt</p> <p><b><u>Często</u></b> Hiperkaliemia Hiponatremia</p>	<p><b><u>Często</u></b> Hiperkaliemia Hiponatremia</p> <p><b><u>Niezbyt często</u></b> Zmniejszony apetyt</p>
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	<p><b><u>Często</u></b> Splątanie</p>	<p><b><u>Często</u></b> Splątanie</p>

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	<p><b><u>Często</u></b> Zmniejszony poziom świadomości Neuropatia obwodowa czuciowa Zawroty głowy Drżenie</p>	<p><b><u>Często</u></b> Zmniejszony poziom świadomości</p> <p><b><u>Niezbyt często</u></b> Neuropatia obwodowa czuciowa Zawroty głowy Drżenie</p>
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	<p><b><u>Często</u></b> Zawroty głowy</p>	<p><b><u>Często</u></b> Zawroty głowy</p>
<p><b>Zaburzenia naczyniowe</b></p> <p><b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b></p>	<p><b><u>Często</u></b> Zakrzepica żył głębokich</p> <p><b><u>Bardzo często</u></b> Duszność Kaszel</p> <p><b><u>Często</u></b> Zatorowość płucna</p>	<p><b><u>Niezbyt często</u></b> Zakrzepica żył głębokich</p> <p><b><u>Często</u></b> Duszność</p> <p><b><u>Niezbyt często</u></b> Zatorowość płucna Kaszel</p>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	<p><b><u>Bardzo często</u></b> Biegunka Nudności Zaparcia</p> <p><b><u>Często</u></b> Wymioty</p>	<p><b><u>Często</u></b> Biegunka Wymioty Zaparcia</p> <p><b><u>Niezbyt często</u></b> Nudności</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 wątroby i dróg żółciowych</b>	<b><u>Niezbyt często</u></b> Hiperbilirubinemia	<b><u>Niezbyt często</u></b> Hiperbilirubinemia
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	<b><u>Często</u></b> Wysypka Świąd	<b><u>Często</u></b> Wysypka
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	<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
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	<b><u>Często</u></b> Zaburzenia czynności nerek Zatrzymanie moczu	<b><u>Często</u></b> Zaburzenia czynności nerek  <b><u>Niezbyt często</u></b> Zatrzymanie moczu
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	<b><u>Często</u></b> Ból w obrębie miednicy	<b><u>Często</u></b> Ból w obrębie miednicy
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<b><u>Bardzo często</u></b> Zmęczenie Gorączka Obrzęk obwodowy	<b><u>Często</u></b> Zmęczenie Gorączka Obrzęk obwodowy
<b>Badania diagnostyczne</b>	<b><u>Często</u></b> Zmniejszona liczba neutrofilii Zmniejszona liczba białych krwinek Zmniejszona liczba płytek krwi Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	<b><u>Często</u></b> Zmniejszona liczba neutrofilii Zmniejszona liczba białych krwinek Zmniejszona liczba płytek krwi Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej

Opis wybranych działań niepożądanychTeratogenność

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

Neutropenia występowała u 45,3% pacjentów otrzymujących pomalidomid z deksametazonem w małej dawce (Pom + LD-Dex), oraz u 19,5% pacjentów otrzymujących deksametazon w dużej dawce (HD-Dex). Neutropenia 3. lub 4. stopnia występowała u 41,7% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, w porównaniu do 14,8% otrzymujących HD-Dex. U pacjentów leczonych Pom + LD-Dex neutropenia rzadko miała ciężki przebieg (2,0% pacjentów), nie prowadziła do zakończenia leczenia, i u 21% pacjentów prowadziła do przerwania leczenia, a u 7,7% pacjentów do zmniejszenia dawki.

Gorączka neutropeniczna występowała u 6,7% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, a nie wystąpiła u żadnego z pacjentów otrzymujących HD-Dex. Wszystkie działania zgłoszono jako działania 3. lub 4. stopnia. Ciężką gorączkę neutropeniczną zgłoszono u 4% pacjentów. Gorączka neutropeniczna prowadziła do przerwania leczenia u 3,7% pacjentów i zmniejszenia dawki u 1,3% pacjentów. Nie prowadziła ona do zakończenia leczenia.

Trombocytopenia występowała u 27% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz u 26,8% pacjentów otrzymujących HD-Dex. Trombocytopenia 3. lub 4. stopnia występowała u 20,7% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz u 24,2% otrzymujących HD-Dex. W przypadku pacjentów leczonych Pom + LD-Dex trombocytopenia była ciężka u 1,7% pacjentów, prowadziła do zmniejszenia dawki u 6,3% pacjentów, przerwania leczenia u 8% pacjentów oraz do zakończenia leczenia u 0,7% pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zakażenia

Zakażenia były najczęstszymi niehematologicznymi objawami toksyczności; występowały u 55% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz u 48,3% pacjentów otrzymujących HD-Dex. W przybliżeniu połowa z tych zakażeń była 3. lub 4. stopnia; u 24% pacjentów leczonych Pom + LD-Dex i u 22,8% pacjentów otrzymujących HD-Dex.

U pacjentów leczonych Pom + LD-Dex najczęstszymi zakażeniami były zapalenie płuc i zakażenie górnych dróg oddechowych (odpowiednio u 10,7% i 9,3% pacjentów), z czego 24,3% zgłaszanych przypadków miało ciężki przebieg, a u 2,7% ze skutkiem śmiertelnym (5. stopnia). W przypadku pacjentów leczonych Pom + LD-Dex zakażenia prowadziły do zakończenia ich podawania u 2% pacjentów, przerwania leczenia u 14,3% pacjentów oraz do zmniejszenia dawki u 1,3% pacjentów.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Zdarzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wystąpiły u 3,3% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, oraz u 2% pacjentów otrzymujących HD-Dex. Reakcje 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 1,3% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, a nie wystąpiły u żadnego z pacjentów otrzymujących HD-Dex. W przypadku pacjentów leczonych Pom + LD-Dex zdarzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej miały ciężki przebieg u 1,7% pacjentów; nie zanotowano przypadków śmiertelnych w badaniach klinicznych, a zdarzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej nie prowadziły do zakończenia leczenia.

Wszystkim pacjentom uczestniczącym w badaniach klinicznych zapobiegawczo, obowiązkowo podawano 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).

### Neuropatia obwodowa

Pacjentów z aktualnie trwającą neuropatią obwodową  $\geq 2$ . stopnia wykluczono z badań klinicznych. Neuropatia obwodowa, głównie 1. lub 2. stopnia, wystąpiła u 12,3% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, oraz u 10,7% pacjentów otrzymujących HD-Dex. Reakcje 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 1,0% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz u 1,3% pacjentów otrzymujących HD-Dex. U pacjentów leczonych Pom + LD-Dex nie zgłaszano w badaniach klinicznych przypadków neuropatii obwodowej o ciężkim przebiegu. Neuropatia obwodowa prowadziła do zakończenia leczenia u 0,3% pacjentów (patrz punkt 4.4).

Mediana czasu do wystąpienia neuropatii wynosiła 2,1 tygodnia i mieściła się w zakresie od 0,1 do 48,3 tygodnia. Mediana czasu do wystąpienia neuropatii wypadła wcześniej u pacjentów otrzymujących HD-Dex w porównaniu do pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex (1,3 tygodnia wobec 2,1 tygodnia).

Mediana czasu do ustąpienia objawów wynosiła 22,4 tygodnia u pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz 13,6 tygodnia u pacjentów otrzymujących HD-Dex. Dolna wartość graniczna 95% CI wynosiła 5,3 tygodnia u pacjentów leczonych Pom + LD-Dex oraz 2 tygodnie u pacjentów otrzymujących HD-Dex.

### 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 za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach, w których produkt Imnovid 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.

Brak szczególnej informacji dotyczącej leczenia przedawkowania pomalidomidu. Nie wiadomo, czy pomalidomid lub jego metabolity można usunąć za pomocą dializy. W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie podtrzymujące.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunomodulujące, 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 komórkowej wrażliwej na lenalidomid, jak i na linii komórkowej odpornej 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 śródbłonka.



Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem oceniono w wielośrodkowym, 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 deksametaznu (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 był czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *Progression free survival*, PFS) według kryteriów IMWG (*International Myeloma Working Group*). W populacji ITT, mediana czasu PFS obliczana metodą przeglądu IRAC (*Independent Review 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 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 w populacji ITT jest podsumowany w Tabeli 1. Krzywą Kaplana-Meiera dla PFS w populacji ITT przedstawiono na Rysunku 1.

**Tabela 1: Czas przeżycia wolny od progresji obliczony dla przeglądu 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 (*Independent Review Adjudication Committee*); NE = niepodlegające estymacji (*Not Estimable*).

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

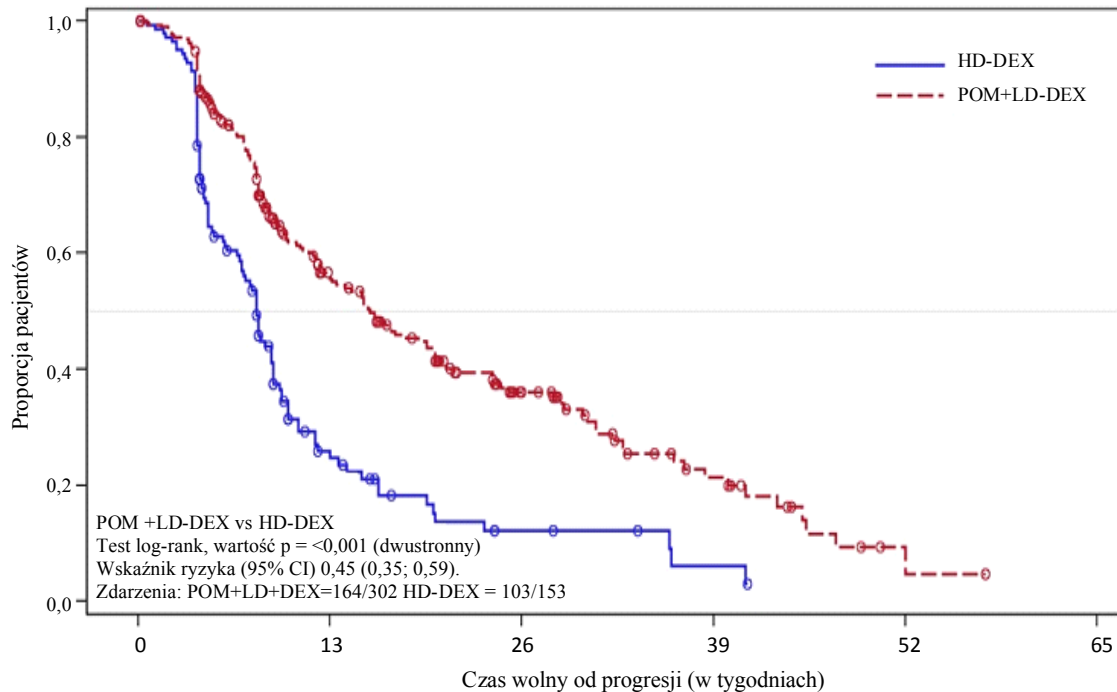
<sup>b</sup> 95% przedział ufności dla mediany czasu przeżycia wolnego od progresji.

<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 oba leki), 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 1: Czas wolny od progresji obliczony dla przeglądu IRAC odpowiedzi na leczenie w oparciu o kryteria IMWG (stratyfikowany test log-rank) (populacja ITT)**



Zakończenie zbierania danych: 7 września 2012

Czas przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*, OS) był 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 (7,51%) w grupie HD-Dex. Różnica pomiędzy OS w obu leczonych grupach była znacząca statystycznie ( $p < 0,001$ ).

Czas przeżycia całkowitego (OS) populacji ITT jest podsumowany w Tabeli 2. Krzywą Kaplana-Meiera dla OS w populacji ITT przedstawiono na Rysunku 2.

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 2: Czas przeżycia całkowitego (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).

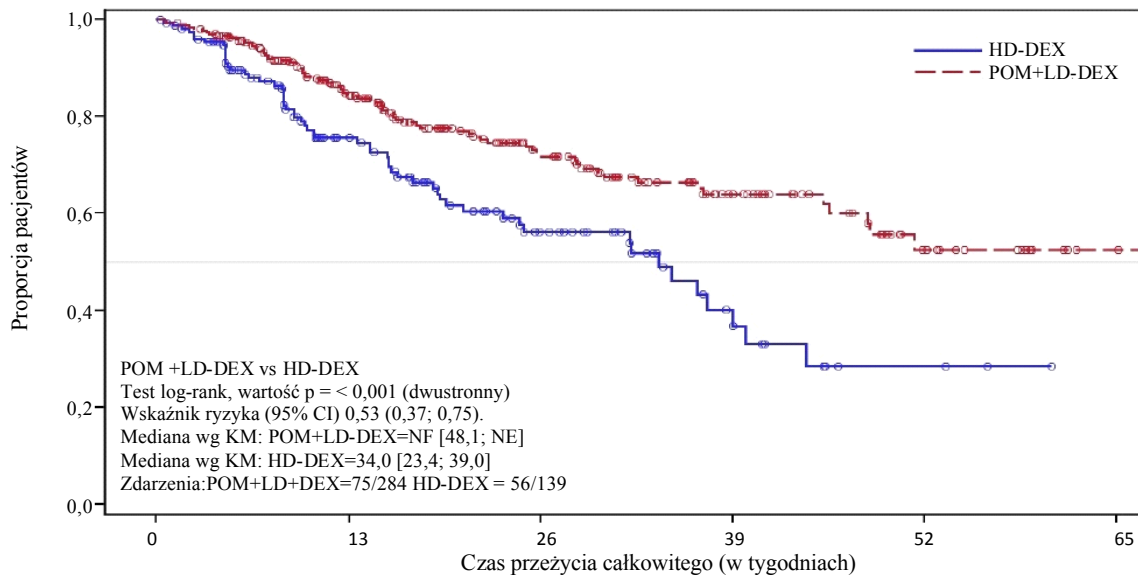
<sup>a</sup> Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera

<sup>b</sup> 95% przedział ufności dla mediany czasu przeżycia całkowitego.

<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 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (populacja ITT).**

Zakończenie zbierania danych: 7 września 2012

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków zwolniła z obowiązku przedstawienia wyników badań produktu leczniczego Imnovid we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze szpiczakiem mnogim (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 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 wartości  $C_{max}$  leku w osoczu o około 25%, ma jednak minimalny wpływ na całkowitą absorpcję, dla której 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 ochotników, 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, zwiększało ekspozycję na pomalidomid o 104% z 90% przedziałem ufności [88% do 122%], w porównaniu do stosowania pomalidomidu z ketokonazolem. Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), pacjentów należy ściśle monitorować czy nie występują u nich działania niepożądane.

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 ochotników 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 ochotnikom, 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 wydalanej radioaktywności, podczas, gdy niezależne od CYP metabolity hydrolityczne - 25%. Wydalony pomalidomid stanowił 10% całkowitej wydalanej 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<sub>2</sub>/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 objętością dystrybucji (V<sub>3</sub>/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 lub młodzieży (w wieku <18 lat).

#### Pacjenci w wieku podeszłym

Brak danych farmakokinetycznych u osób w wieku podeszłym. W badaniach klinicznych u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) narażonych na pomalidomid nie było potrzeby dostosowywania dawkowania. Patrz punkt 4.2.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badania dotyczącego stosowania pomalidomidu u osób z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badania dotyczącego stosowania pomalidomidu u osób z zaburzeniami czynności wątroby.

**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 miesiącu badania 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/rakotworczość

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 rakotworczości.

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-łożonowy

Zarówno u szczurów jak i u królików stwierdzono teratogenne działanie pomalidomidu w okresie głównej organogenezy. W badaniu nad rozwojem zarodkowo-łożonowym u szczura po wszystkich wielkościach dawek (25 mg/kg mc./dobę, 250, and 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-łożonowego. 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 łożon. Po dawce 250 mg/kg mc., wady wrodzone łożon obejmowały anomalie kończyn [zgięte i (lub) zrotowane kończyny przednie i (lub) tylne, nieprzyłączony palec lub brak palca], anomalie związane ze szkieletem (brak skostnienia śródreżca, nierówne ustawienie paliczka i śródreżca, brak palca, brak skostnienia paliczka oraz krótkość, 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  
Skrobia żelowana  
Sodu stearylofumarat

#### Otoczka kapsułki zawiera:

Otoczka kapsułki 3 mg zawiera: żelatynę, tytanu dwutlenek (E171), indygotynę (E132), żelaza tlenek żółty (E172) i biały tusz.

#### Tusz nadruku:

Otoczka kapsułki 3 mg zawiera: biały tusz– szelak, tytanu dwutlenek (E171), symetykon, glikol propylenowy (E1520) i amonu wodorotlenek (E527).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 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 21 kapsułek.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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 Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Wielka Brytania

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

EU/1/13/850/003

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

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

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

28/07/2014

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



▼ 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 4 mg kapsułki twarde

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda kapsułka twarda zawiera 4 mg pomalidomidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka twarda.

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 deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące 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

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Imnovid to 4 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w dniach od 1 do 21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Zalecana dawka deksametazonu to 40 mg przyjmowana doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu leczenia

Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych.

W przypadku progresji choroby należy zaprzestać leczenia.

#### Dostosowanie dawki pomalidomidu lub przerwanie leczenia

Poniżej przedstawiono wytyczne dotyczące przerywania leczenia i zmniejszania dawki pomalidomidu, w przypadku wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych:

- Wytyczne dotyczące dostosowania dawki pomalidomidu

<b>Toksyczność</b>	<b>Dostosowanie dawki</b>
<b><u>Neutropenia</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC* &lt;0.5 x 10<sup>9</sup>/l lub gorączka neutropeniczna (gorączka ≥38,5°C i ANC &lt;1 x 10<sup>9</sup>/l)</li> </ul>	Przerwać leczenie pomalidomidem i wykonywać CBC** raz w tygodniu.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC powróci do ≥1 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce 3 mg na dobę.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ponownie zmniejszy się do &lt;0.5 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Przerwać leczenie pomalidomidem
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC powróci do ≥1 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce o 1 mg mniejszej od dawki uprzednio stosowanej.
<b><u>Trombocytopenia</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba płytek krwi &lt;25 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Przerwać leczenie pomalidomidem i wykonywać CBC** raz w tygodniu
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba płytek krwi powróci do ≥50 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce 3 mg na dobę.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ponownie zmniejszy się do &lt;25 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Przerwać leczenie pomalidomidem.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba płytek krwi ≥50 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce o 1 mg mniejszej od dawki uprzednio stosowanej.

\*ANC – bezwzględna liczba neutrofilii (*ang. Absolute Neutrophil Count*); \*\*CBC – morfologia krwi z rozmazem (*ang. Complete Blood Count*);

Warunkiem rozpoczęcia nowego cyklu leczenia pomalidomidem jest liczba neutrofilii ≥1 x 10<sup>9</sup>/l oraz liczba płytek krwi ≥50 x 10<sup>9</sup>/l.

W przypadku wystąpienia neutropenii, lekarz powinien rozważyć zastosowanie czynników wzrostu.

W przypadku pozostałych działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia, które oceniono jako związane z pomalidomidem, leczenie należy przerwać i wznowić je stosując dawkę o 1 mg mniejszą od dawki uprzednio stosowanej, jeśli w ocenie lekarza działania niepożądane zmniejszyły się do ≤ 2. stopnia.

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

- Wytyczne dotyczące dostosowania dawki deksametazonu

<b>Toksyczność</b>	<b>Dostosowanie dawki</b>
Dyspepsja = 1-2. stopnia	Utrzymać dawkę i zastosować leczenie antagonistami receptorów histaminowych (H2) lub odpowiednikiem. Jeśli objawy nie ustępują, obniżyć dawkę o jeden poziom.
Dyspepsja ≥ 3. stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu uzyskania kontroli nad objawami. Po wznowieniu leczenia dodać antagonistę receptora H2 lub odpowiednik i obniżyć dawkę o jeden poziom.

<b>Toksyczność</b>	<b>Dostosowanie dawki</b>
Obrzęk $\geq 3$ . stopnia	W razie potrzeby zastosować leki diuretyczne i obniżyć dawkę o jeden poziom.
Splątanie lub wahania nastroju $\geq 2$ . stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu ustąpienia objawów. Po wznowieniu leczenia obniżyć dawkę o jeden poziom.
Oslabienie mięśni $\geq 2$ . stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu osłabienia mięśni $\leq 1$ . stopnia. Po wznowieniu leczenia obniżyć dawkę o jeden poziom.
Hiperglikemia $\geq 3$ . stopnia	Obniżyć dawkę o jeden poziom. W razie konieczności zastosować insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące.
Ostre zapalenie trzustki	Przerwać leczenie deksametazonem.
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.

Obniżenie poziomów dawkowania deksametazonu:

Obniżenie poziomu dawki (wiek  $\leq 75$  lat): dawka początkowa - 40 mg; poziom dawki 1 - 20 mg; poziom dawki 2 - 10 mg w dniach 1, 8, 15 i 22, każdego 28-dniowego cyklu leczenia.

Obniżenie poziomu dawki (wiek  $> 75$  lat): dawka początkowa - 20 mg; poziom dawki 1 - 12 mg; poziom dawki 2 - 8 mg w dniach 1, 8, 15 i 22, każdego 28-dniowego cyklu leczenia.

Jeśli objawy toksyczne nie ustąpią w ciągu 14 dni, dawka deksametazonu zostanie obniżona o jeden poziom.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Dzieci i młodzież

Brak wskazań do stosowania produktu leczniczego Imnovid u dzieci w wieku 0-17 lat w szpiczaku mnogim.

##### Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie jest wymagane 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 nerek

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania pomalidomidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 45$  ml/min) byli wyłączeni z badań klinicznych. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dokładnie monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania pomalidomidu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci, u których całkowite stężenie bilirubiny w osoczu krwi  $> 2$  mg/dl byli wyłączeni z badań klinicznych. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy dokładnie monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane.

##### Sposób podawania

Podanie doustne.

Imnovid należy przyjmować o tej samej porze każdego dnia. Kapsulek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać (patrz punkt 6.6). Ten produkt leczniczy należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą, razem z pokarmem lub bez pokarmu. Jeśli pacjent zapomniał przyjąć dawkę produktu leczniczego

Imnovid 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.

### 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.

### 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,\*
- przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa,
- uprzednia obustronna resekcja jajników z jajowodami lub histerektomia,
- genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

\*Brak menstruacji po leczeniu przeciwnowotworowym lub w czasie karmienia piersią nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę.

#### 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 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres trwania leczenia i przez 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 stosowania środków antykoncepcyjnych zaraz po wydaniu jej pomalidomidu, poprzedzonym uzyskaniem ujemnego wyniku testu ciążowego.
- Pacjentka rozumie konieczność wykonywania testów ciążowych i zgadza się na ich wykonywanie 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 ramach środków ostrożności, 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 podczas leczenia i 7 dni po przerwaniu i (lub) zakończeniu leczenia. Pacjenci płci męskiej po zabiegu wazektomii powinni używać prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży, 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 jedną właściwą metodę antykoncepcji przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia, przez 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 potwierdzanej 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,
- pożycie 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 jęgo 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 rozpoczęcia leczenia pomalidomidem.

### Obserwacja kontrolna i zakończenie leczenia

Test ciążowy wykonywany pod nadzorem lekarza musi być powtarzany co 4 tygodnie, w tym 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.

### Mężczyźni

Pomalidomid jest obecny w spermie w trakcie leczenia. W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególne populacje z potencjalnie wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, wszyscy pacjenci płci męskiej stosujący pomalidomid, w tym pacjenci po zabiegu wazektomii, muszą używać prezerwatyw przez cały okres 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.

Pacjenci płci męskiej nie powinni oddawać nasienia lub spermy w trakcie leczenia (w tym w trakcie przerw w dawkowaniu) i przez 7 dni po zakończeniu przyjmowania pomalidomidu.

### 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. 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 deksametazonem wystąpiły żylne zdarzenia zatorowo-zakrzepowe (głównie zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowe. 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]; przebyłym w ciągu 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia zawałem mięśnia sercowego, niestabilną lub słabo kontrolowaną dławicą piersiową) wyłączono z badań klinicznych pomalidomidu. W przypadku, gdy rozważa się leczenie pomalidomidem takich pacjentów, należy zachować właściwe środki ostrożności.

#### Zespół lizy guza

Może wystąpić zespół lizy guza. Największe ryzyko zespołu lizy 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. 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.

#### Reakcja alergiczna

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.

#### 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.

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

#### Działanie produktu leczniczego Imnovid 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 Imnovid

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 ekspozycję na pomalidomid o 104% z 90% przedziałem ufności [88% do 122%] w porównaniu do stosowania pomalidomidu z ketokonazolem. Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), pacjentów należy ściśle monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane.

#### 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.

### **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 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 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 Celgene ma 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

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 żylnej 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 żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (1,7%).

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

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W randomizowanym badaniu (CC-4047-MM-003), 302 pacjentom z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim podawano 4 mg pomalidomidu raz na dobę przez 21 dni każdego z 28-dniowych cykli, w skojarzeniu z cotygodniową małą dawką deksametazonu.

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych pomalidomidem z deksametazonem wymieniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania wszystkich reakcji niepożądanych oraz reakcji 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 wytycznymi i są one następujące: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) oraz niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ).

<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>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	<p><b><u>Bardzo często</u></b> Zapalenie płuc</p> <p><b><u>Często</u></b> Posocznica neutropeniczna Odoskrzelowe zapalenie płuc Zapalenie oskrzeli Zakażenie dróg oddechowych Zakażenie górnych dróg oddechowych Zapalenie nosogardzieli</p>	<p><b><u>Często</u></b> Posocznica neutropeniczna Zapalenie płuc Odoskrzelowe zapalenie płuc Zakażenie dróg oddechowych Zakażenie górnych dróg oddechowych</p> <p><b><u>Niezbyt często</u></b> Zapalenie oskrzeli</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>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	<p><b><u>Bardzo często</u></b> Zmniejszony apetyt</p> <p><b><u>Często</u></b> Hiperkaliemia Hiponatremia</p>	<p><b><u>Często</u></b> Hiperkaliemia Hiponatremia</p> <p><b><u>Niezbyt często</u></b> Zmniejszony apetyt</p>
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	<p><b><u>Często</u></b> Splątanie</p>	<p><b><u>Często</u></b> Splątanie</p>

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	<p><b><u>Często</u></b> Zmniejszony poziom świadomości Neuropatia obwodowa czuciowa Zawroty głowy Drżenie</p>	<p><b><u>Często</u></b> Zmniejszony poziom świadomości</p> <p><b><u>Niezbyt często</u></b> Neuropatia obwodowa czuciowa Zawroty głowy Drżenie</p>
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	<p><b><u>Często</u></b> Zawroty głowy</p>	<p><b><u>Często</u></b> Zawroty głowy</p>
<p><b>Zaburzenia naczyniowe</b></p> <p><b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b></p>	<p><b><u>Często</u></b> Zakrzepica żył głębokich</p> <p><b><u>Bardzo często</u></b> Duszność Kaszel</p> <p><b><u>Często</u></b> Zatorowość płucna</p>	<p><b><u>Niezbyt często</u></b> Zakrzepica żył głębokich</p> <p><b><u>Często</u></b> Duszność</p> <p><b><u>Niezbyt często</u></b> Zatorowość płucna Kaszel</p>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	<p><b><u>Bardzo często</u></b> Biegunka Nudności Zaparcia</p> <p><b><u>Często</u></b> Wymioty</p>	<p><b><u>Często</u></b> Biegunka Wymioty Zaparcia</p> <p><b><u>Niezbyt często</u></b> Nudności</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 wątroby i dróg żółciowych</b>	<b><u>Niezbyt często</u></b> Hiperbilirubinemia	<b><u>Niezbyt często</u></b> Hiperbilirubinemia
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	<b><u>Często</u></b> Wysypka Świąd	<b><u>Często</u></b> Wysypka
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	<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
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	<b><u>Często</u></b> Zaburzenia czynności nerek Zatrzymanie moczu	<b><u>Często</u></b> Zaburzenia czynności nerek  <b><u>Niezbyt często</u></b> Zatrzymanie moczu
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	<b><u>Często</u></b> Ból w obrębie miednicy	<b><u>Często</u></b> Ból w obrębie miednicy
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<b><u>Bardzo często</u></b> Zmęczenie Gorączka Obrzęk obwodowy	<b><u>Często</u></b> Zmęczenie Gorączka Obrzęk obwodowy
<b>Badania diagnostyczne</b>	<b><u>Często</u></b> Zmniejszona liczba neutrofilii Zmniejszona liczba białych krwinek Zmniejszona liczba płytek krwi Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	<b><u>Często</u></b> Zmniejszona liczba neutrofilii Zmniejszona liczba białych krwinek Zmniejszona liczba płytek krwi Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej

Opis wybranych działań niepożądanychTeratogenność

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

Neutropenia występowała u 45,3% pacjentów otrzymujących pomalidomid z deksametazonem w małej dawce (Pom + LD-Dex), oraz u 19,5% pacjentów otrzymujących deksametazon w dużej dawce (HD-Dex). Neutropenia 3. lub 4. stopnia występowała u 41,7% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, w porównaniu do 14,8% otrzymujących HD-Dex. U pacjentów leczonych Pom + LD-Dex neutropenia rzadko miała ciężki przebieg (2,0% pacjentów), nie prowadziła do zakończenia leczenia, i u 21% pacjentów prowadziła do przerwania leczenia, a u 7,7% pacjentów do zmniejszenia dawki.

Gorączka neutropeniczna występowała u 6,7% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, a nie wystąpiła u żadnego z pacjentów otrzymujących HD-Dex. Wszystkie działania zgłoszono jako działania 3. lub 4. stopnia. Ciężką gorączkę neutropeniczną zgłoszono u 4% pacjentów. Gorączka neutropeniczna prowadziła do przerwania leczenia u 3,7% pacjentów i zmniejszenia dawki u 1,3% pacjentów. Nie prowadziła ona do zakończenia leczenia.

Trombocytopenia występowała u 27% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz u 26,8% pacjentów otrzymujących HD-Dex. Trombocytopenia 3. lub 4. stopnia występowała u 20,7% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz u 24,2% otrzymujących HD-Dex. W przypadku pacjentów leczonych Pom + LD-Dex trombocytopenia była ciężka u 1,7% pacjentów, prowadziła do zmniejszenia dawki u 6,3% pacjentów, przerwania leczenia u 8% pacjentów oraz do zakończenia leczenia u 0,7% pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zakażenia

Zakażenia były najczęstszymi niehematologicznymi objawami toksyczności; występowały u 55% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz u 48,3% pacjentów otrzymujących HD-Dex. W przybliżeniu połowa z tych zakażeń była 3. lub 4. stopnia; u 24% pacjentów leczonych Pom + LD-Dex i u 22,8% pacjentów otrzymujących HD-Dex.

U pacjentów leczonych Pom + LD-Dex najczęstszymi zakażeniami były zapalenie płuc i zakażenie górnych dróg oddechowych (odpowiednio u 10,7% i 9,3% pacjentów), z czego 24,3% zgłaszanych przypadków miało ciężki przebieg, a u 2,7% ze skutkiem śmiertelnym (5. stopnia). W przypadku pacjentów leczonych Pom + LD-Dex zakażenia prowadziły do zakończenia ich podawania u 2% pacjentów, przerwania leczenia u 14,3% pacjentów oraz do zmniejszenia dawki u 1,3% pacjentów.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Zdarzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wystąpiły u 3,3% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, oraz u 2% pacjentów otrzymujących HD-Dex. Reakcje 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 1,3% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, a nie wystąpiły u żadnego z pacjentów otrzymujących HD-Dex. W przypadku pacjentów leczonych Pom + LD-Dex zdarzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej miały ciężki przebieg u 1,7% pacjentów; nie zanotowano przypadków śmiertelnych w badaniach klinicznych, a zdarzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej nie prowadziły do zakończenia leczenia.

Wszystkim pacjentom uczestniczącym w badaniach klinicznych zapobiegawczo, obowiązkowo podawano 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).

Neuropatia obwodowa

Pacjentów z aktualnie trwającą neuropatią obwodową  $\geq 2$ . stopnia wykluczono z badań klinicznych. Neuropatia obwodowa, głównie 1. lub 2. stopnia, wystąpiła u 12,3% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, oraz u 10,7% pacjentów otrzymujących HD-Dex. Reakcje 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 1,0% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz u 1,3% pacjentów otrzymujących HD-Dex. U pacjentów leczonych Pom + LD-Dex nie zgłaszano w badaniach klinicznych przypadków neuropatii obwodowej o ciężkim przebiegu. Neuropatia obwodowa prowadziła do zakończenia leczenia u 0,3% pacjentów (patrz punkt 4.4).

Mediana czasu do wystąpienia neuropatii wynosiła 2,1 tygodnia i mieściła się w zakresie od 0,1 do 48,3 tygodnia. Mediana czasu do wystąpienia neuropatii wypadła wcześniej u pacjentów otrzymujących HD-Dex w porównaniu do pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex (1,3 tygodnia wobec 2,1 tygodnia).

Mediana czasu do ustąpienia objawów wynosiła 22,4 tygodnia u pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz 13,6 tygodnia u pacjentów otrzymujących HD-Dex. Dolna wartość graniczna 95% CI wynosiła 5,3 tygodnia u pacjentów leczonych Pom + LD-Dex oraz 2 tygodnie u pacjentów otrzymujących HD-Dex.

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 za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

**4.9 Przedawkowanie**

W badaniach, w których produkt Imnovid 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.

Brak szczególnej informacji dotyczącej leczenia przedawkowania pomalidomidu. Nie wiadomo, czy pomalidomid lub jego metabolity można usunąć za pomocą dializy. W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie podtrzymujące.

**5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE****5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunomodulujące, 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 komórkowej wrażliwej na lenalidomid, jak i na linii komórkowej odpornej 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem oceniono w wielośrodkowym, 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 deksametaznu (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 był czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *Progression free survival*, PFS) według kryteriów IMWG (*International Myeloma Working Group*). W populacji ITT, mediana czasu PFS obliczana metodą przeglądu IRAC (*Independent Review 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 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 w populacji ITT jest podsumowany w Tabeli 1. Krzywą Kaplana-Meiera dla PFS w populacji ITT przedstawiono na Rysunku 1.

**Tabela 1: Czas przeżycia wolny od progresji obliczony dla przeglądu 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 (*Independent Review Adjudication Committee*); NE = niepodlegające estymacji (*Not Estimable*).

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

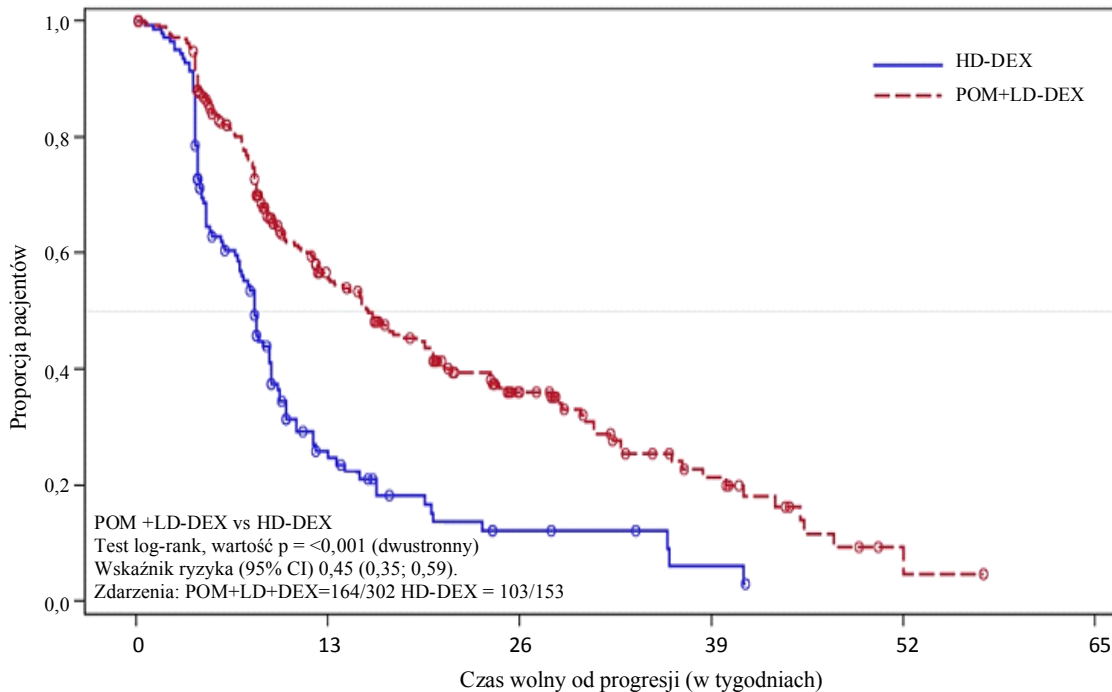
<sup>b</sup> 95% przedział ufności dla mediany czasu przeżycia wolnego od progresji.

<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 oba leki), 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 1: Czas wolny od progresji obliczony dla przeglądu IRAC odpowiedzi na leczenie w oparciu o kryteria IMWG (stratyfikowany test log-rank) (populacja ITT)**



Zakończenie zbierania danych: 7 września 2012



Czas przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*, OS) był 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 (7,51%) w grupie HD-Dex. Różnica pomiędzy OS w obu leczonych grupach była znacząca statystycznie ( $p < 0,001$ ).

Czas przeżycia całkowitego (OS) populacji ITT jest podsumowany w Tabeli 2. Krzywą Kaplana-Meiera dla OS w populacji ITT przedstawiono na Rysunku 2.

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 2: Czas przeżycia całkowitego (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).

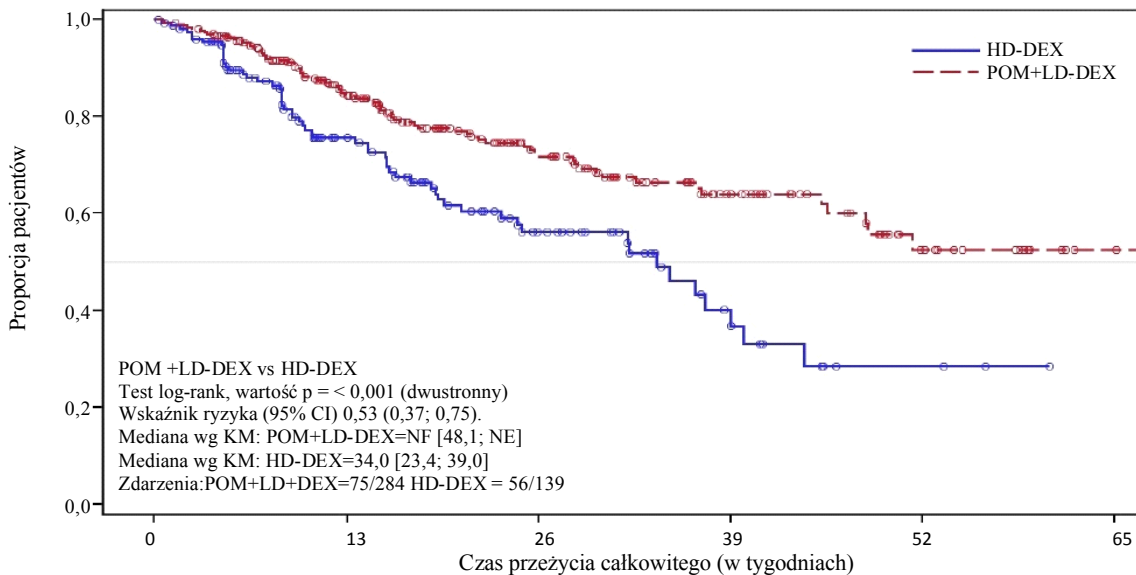
<sup>a</sup> Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera

<sup>b</sup> 95% przedział ufności dla mediany czasu przeżycia całkowitego.

<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 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (populacja ITT).**

Zakończenie zbierania danych: 7 września 2012

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków zwolniła z obowiązku przedstawienia wyników badań produktu leczniczego Imnovid we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze szpiczakiem mnogim (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 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 wartości  $C_{max}$  leku w osoczu o około 25%, ma jednak minimalny wpływ na całkowitą absorpcję, dla której 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 ochotników, 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, zwiększało ekspozycję na pomalidomid o 104% z 90% przedziałem ufności [88% do 122%], w porównaniu do stosowania pomalidomidu z ketokonazolem. Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), pacjentów należy ściśle monitorować czy nie występują u nich działania niepożądane.

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 ochotników 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 ochotnikom, około 73% i 15% radioaktywnej dawki było wydalone 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 wydalone 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<sub>2</sub>/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<sub>3</sub>/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 lub młodzieży (w wieku <18 lat).

#### Pacjenci w wieku podeszłym

Brak danych farmakokinetycznych u osób w wieku podeszłym. W badaniach klinicznych u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) narażonych na pomalidomid nie było potrzeby dostosowywania dawkowania. Patrz punkt 4.2.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badania dotyczącego stosowania pomalidomidu u osób z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badania dotyczącego stosowania pomalidomidu u osób z zaburzeniami czynności wątroby.

**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 miesiącu badania 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/rakotworczość

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 rakotworczości.

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, and 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 śródreżca, nierówne ustawienie paliczka i śródreżca, brak palca, brak skostnienia paliczka oraz krótkka, 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  
Skrobia żelowana  
Sodu stearylofumaran

#### Otoczka kapsułki zawiera:

Otoczka kapsułki 4 mg zawiera: żelatynę, tytanu dwutlenek (E171), indygotynę (E132), błękit brylantowy FCF (E133) i biały tusz.

#### Tusz nadruku:

Otoczka kapsułki 4 mg zawiera: biały tusz– szelak, tytanu dwutlenek (E171), symetykon, glikol propylenowy (E1520) i amonu wodorotlenek (E527).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 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 21 kapsułek.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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 Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Wielka Brytania

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

EU/1/13/850/004

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

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

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

28/07/2014

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 Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Wielka Brytania

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

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza 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**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 8 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany 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.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **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.
  5. Przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien również uzgodnić z każdym krajem członkowskim:
    - ustalenie sposobów oceny przestrzegania programu zapobiegania ciąży (PPP) i jego skuteczności na szczeblu krajowym.

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

#### **Bezpośredni komunikat do pracowników opieki zdrowotnej**

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.
- Dawkowanie.
- 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 neutropenii i trombocytopenii wraz z częstością występowania uzyskaną na podstawie badań klinicznych.

- Opis ryzyka i procedury leczenia choroby zakrzepowo-zatorowej wraz z częstością występowania uzyskaną na podstawie badań klinicznych i doświadczeń zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.
- Opis i procedury leczenia zakażeń, bezsenności i zespołu lizy guza.
- Zastosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek.
- Usuwanie już niepotrzebnego leku.
- Specyficzne dla danego kraju ustalenia dotyczące przepisywania i wydawania pomalidomidu.
- Wyjaśnienie nieznanego ryzyka wystąpienia neuropatii podczas długotrwałego stosowania leku.
- 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 (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 przy podejrzeniu zajścia w ciążę.
  - Konieczność skierowania kobiety do specjalisty doświadczonego w ocenie teratogenicznego 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 neutropenię i trombocytopenię oraz o konieczności wykonywania regularnych badań krwi,
- opis Karty pacjenta i konieczności jej stosowania,
- usuwanie niepotrzebnego leku,
- 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:
  - 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 (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:

<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
Prowadzenie nieinterwencyjnego rejestru dotyczącego bezpieczeństwa po wprowadzeniu produktu do obrotu pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, leczonych pomalidomidem. Rejestr ma na celu monitorowanie częstości występowania działań niepożądanych, implementacji i stopnia przestrzegania programu zapobiegania ciąży, stosowania poza wskazaniami (ang. <i>off-label use</i> ) i kontrolowanego systemu dystrybucji na szczeblu krajowym, w uzgodnieniu z odpowiednimi władzami krajowymi.	Końcowy Raport Badania Klinicznego: 30 kwietnia 2020

**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 zawiera 1 mg pomalidomidu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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 Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Wielka Brytania

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

EU/1/13/850/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

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

Imnovid 1 mg



**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 Ltd.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**PUDEŁKO TEKSTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imnovid 2 mg kapsułki twarde

Pomalidomid

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka zawiera 2 mg pomalidomidu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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 farmaceucie do apteki.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Wielka Brytania

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

EU/1/13/850/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

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

Imnovid 2 mg

**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 Ltd.

**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 zawiera 3 mg pomalidomidu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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 Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Wielka Brytania

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

EU/1/13/850/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

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

Imnovid 3 mg

**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 Ltd.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**PUDEŁKO TEKSTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imnovid 4 mg kapsułki twarde

Pomalidomid

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka zawiera 4 mg pomalidomidu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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 Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Wielka Brytania

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

EU/1/13/850/004

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

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

Imnovid 4 mg

**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 Ltd.

**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. Pacjentka musi 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 stosuje jednocześnie z innym lekiem, zwanym „deksametazonem” (lek przeciwzapalny) w leczeniu dorosłych pacjentów, u których rozpoznano nowotwór nazwany szpiczakiem mnogim (*multiple myeloma*). Lek ten jest stosowany u pacjentów ze szpiczakiem, których stan uległ pogorszeniu, mimo że w przeszłości otrzymali już co najmniej dwa inne rodzaje leczenia, w tym leki takie jak 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, gdy jest stosowany z deksametazonem 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.

Lek Imnovid, gdy jest stosowany z deksametazonem może zahamować rozwój szpiczaka mnogiego.

- Lek Imnovid stosowany z deksametazonem zwykle opóźniał nawrót szpiczaka mnogiego maksymalnie przez 16 tygodni, w porównaniu do 8 tygodni 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 zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki 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, 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 lizy guza.
- u pacjenta występuje lub występowała neuropatia (uszkodzenie nerwu powodujące mrowienie lub ból dłoni, lub stóp).

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, karmienie piersią i wpływ na płodność - informacja dla kobiet i mężczyzn**

Jak wskazano poniżej, podczas stosowania pomalidomidu 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 partner 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 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały czas w trakcie leczenia i do 4 tygodni 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 ciążyowych przed leczeniem, co 4 tygodnie w trakcie leczenia i po 4 tygodniach po zakończeniu 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 stosować, 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 obsługa maszyn**

Podczas przyjmowania leku Polalidomide Celgene 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.

## **3. Jak przyjmować lek Imnovid**

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

Lek Imnovid stosuje się w skojarzeniu z innym lekiem o nazwie deksametazon. Należy zapoznać się z ulotką dołączoną do leku deksametazon w celu uzyskania dalszych informacji na temat jego zastosowania i działania.

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Lek Imnovid i deksametazon stosuje się w cyklach leczenia.

- Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

### **Jaką ilość leku należy przyjąć**

#### **Imnovid**

Zalecana dawka leku Imnovid to 4 mg na dobę. W każdym 4-tygodniowym cyklu lek Imnovid należy przyjmować raz na dobę przez 3 tygodnie i następnie przez 1 tydzień nie przyjmować leku. Oznacza to:

- w dniach 1 do 21: przyjmować lek Imnovid raz na dobę.
- w dniach 22 do 28: nie przyjmować leku Imnovid.

### **Deksametazon**

Zwykle stosowana dawka początkowa deksametazonu wynosi 40 mg na dobę. W każdym 4-tygodniowym cyklu dawkę deksametazonu należy jedynie przyjmować w pierwszym dniu każdego tygodnia. Oznacza to:

- w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego cyklu: przyjmować dawkę deksametazonu.
- w dniach 2 do 7, 9 do 14, 16 do 21 i 23 do 28: nie przyjmować deksametazonu.

### Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 75 lat zwykle stosowana dawka początkowa deksametazonu jest zmniejszona do 20 mg dobę.

Po zakończeniu każdego cyklu, należy rozpocząć nowy cykl.

Lekarz może zmniejszyć dawkę leku Imnovid lub deksametazonu, lub zaprzestać leczenia w zależności od wyników badań krwi pacjenta, jego ogólnego stanu zdrowia oraz jeśli u pacjenta wystąpią wynikające z leczenia działania niepożądane. Jeśli pacjent ma chorobę wątroby lub nerek, lekarz prowadzący będzie bardzo dokładnie sprawdzał stan zdrowia pacjenta w trakcie przyjmowania tego leku.

### **Jak i kiedy 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.

### **Długość leczenia lekiem Pomalidomide**

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 mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10.

### **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, ból gardła, kaszel lub jakiegokolwiek inne objawy zakażenia (z uwagi na zmniejszenie liczby białych krwinek, które pomagają zwalczać zakażenie).
- krwawienie lub siniaki występujące bez przyczyny (z uwagi na wpływ leku na komórki krwi, zwane płytkami krwi)
- 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 lub zakrzep krwi).

#### **Inne działania niepożądane**

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

- Zakażenia płuc.
- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek mogące spowodować niedokrwistość prowadzącą do zmęczenia oraz osłabienia.
- Utrata apetytu.
- Brak tchu (duszności).
- Zaparcia, biegunka lub nudności.
- Skurcze mięśni, bóle kości.
- Obrzęk ciała, w tym obrzęk rąk i nóg.

**Częste:** które mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10.

- Zakażenia nosa, zatok i gardła.
- Bakteryjne zakażenie krwi.
- 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.
- Uczucie splątania.
- Utrata przytomności.
- Drętwienie, uczucie mrowienia lub pieczenia skóry, bóle rąk lub stóp, zawroty głowy, drżenie.
- Uczucie wirowania w głowie utrudniające zachowanie prawidłowej pozycji stojącej i prawidłowe poruszanie.
- Wymioty.
- Wysypki.
- Świąd skóry.
- Zaburzenia czynności nerek.
- Niezdolność oddawania moczu.
- Ból w miednicy.
- Nieprawidłowe wyniki badań wątroby.

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

- Zażółcenie skóry i białek oczu (żółtaczką).

#### **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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. 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.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

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.

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 farmaceutycie. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Imnovid

- Substancją czynną leku jest pomalidomid
- Pozostałe składniki to mannitol, skrobia żelowana oraz sodu stearylofumaran.

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 „POML1 mg”.

Lek Imnovid 2 mg kapsułki twarde: ciemnoniebieskie, nieprzezroczyste wieczko i pomarańczowy nieprzezroczysty korpus, z napisem „POML2 mg”.

Lek Imnovid 3 mg kapsułki twarde: ciemnoniebieskie, nieprzezroczyste wieczko i zielony nieprzezroczysty korpus, z napisem „POML3 mg”.

Lek Imnovid 4 mg kapsułki twarde: ciemnoniebieskie, nieprzezroczyste wieczko i niebieski nieprzezroczysty korpus, z napisem „POML4 mg”.

Każde opakowanie zawiera 21 kapsułek.

**Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Wielka Brytania

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: 07/2014**

**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.