

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imnovid 1 mg capsule
Imnovid 2 mg capsule
Imnovid 3 mg capsule
Imnovid 4 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Imnovid 1 mg capsule

Fiecare capsulă conține pomalidomidă 1 mg.

Imnovid 2 mg capsule

Fiecare capsulă conține pomalidomidă 2 mg.

Imnovid 3 mg capsule

Fiecare capsulă conține pomalidomidă 3 mg.

Imnovid 4 mg capsule

Fiecare capsulă conține pomalidomidă 4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Imnovid 1 mg capsule

Capsulă gelatinoasă cu capac opac de culoare albastru închis și corp opac de culoare galbenă, inscripționată cu „POML” cu cerneală de culoare albă și „1 mg” cu cerneală de culoare neagră, de mărimea 3.

Imnovid 2 mg capsule

Capsulă gelatinoasă cu capac opac de culoare albastru închis și corp opac de culoare portocalie, inscripționată cu „POML 2 mg” cu cerneală de culoare albă, de mărimea 1.

Imnovid 3 mg capsule

Capsulă gelatinoasă cu capac opac de culoare albastru închis și corp opac de culoare verde, inscripționată cu „POML 3 mg” cu cerneală de culoare albă, de mărimea 1.

Imnovid 4 mg capsule

Capsulă gelatinoasă cu capac opac de culoare albastru închis și corp opac de culoare albastră, inscripționată cu „POML 4 mg” cu cerneală de culoare albă, de mărimea 1.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Imnovid este indicat, în asociere cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o schemă de tratament anterioară, inclusiv lenalidomidă.

Imnovid este indicat, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat cel puțin două scheme de tratament anterioare, incluzând lenalidomidă și bortezomib, și care au prezentat progresia bolii la ultimul tratament.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unor medici cu experiență în tratamentul mielomului multiplu.

Această schemă de tratament va fi menținută sau modificată, în funcție de datele clinice și de laborator (vezi pct. 4.4).

Doze

Pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Doza inițială recomandată de pomalidomidă este de 4 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în Zilele 1 până la 14 ale fiecărui ciclu repetat de tratament de 21 zile.

Pomalidomida este administrată în asociere cu bortezomib și dexametazonă, așa cum este prezentat în Tabelul 1.

Doza inițială recomandată de bortezomib este de 1,3 mg/m², administrată o dată pe zi pe cale intravenoasă sau subcutanată, în zilele prezentate în Tabelul 1. Doza recomandată de dexametazonă este de 20 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele prezentate în Tabelul 1.

Tratamentul cu pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă trebuie administrat până la apariția progresiei bolii sau a unei toxicități inacceptabile.

Tabelul 1. Schema terapeutică recomandată pentru pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Ciclul 1-8	Ziua (din ciclul de 21 zile)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomidă (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•			•				•			•										
Dexametazonă (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									
Începând cu Ciclul 9	Ziua (din ciclul de 21 zile)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomidă (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•							•													
Dexametazonă (20 mg) *	•	•						•	•												

* Pentru pacienții cu vârsta > 75 ani, vezi Grupe speciale de pacienți.

Modificarea sau întreruperea dozei de pomalidomidă

Pentru a începe un nou ciclu de tratament cu pomalidomidă, numărul de neutrofile trebuie să fie $\geq 1 \times 10^9/l$ și numărul de trombocite trebuie să fie $\geq 50 \times 10^9/l$.

Instrucțiunile privind întreruperea sau scăderea dozei de pomalidomidă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 2, iar nivelurile de doză sunt definite în Tabelul 3 de mai jos:

Tabelul 2. Instrucțiuni privind modificarea dozei de pomalidomidă[∞]

Toxicitate	Modificarea dozei
<u>Neutropenie*</u> NAN** < 0,5 x 10 ⁹ /l sau neutropenie febrilă (febră ≥ 38,5°C și NAN < 1 x 10 ⁹ /l)	Înteruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului. Monitorizarea săptămânală a HLG***.
NAN revine la ≥ 1 x 10 ⁹ /l	Reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Pentru fiecare scădere ulterioară < 0,5 x 10 ⁹ /l	Înteruperea tratamentului cu pomalidomidă.
NAN revine la ≥ 1 x 10 ⁹ /l	Reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
<u>Trombocitopenie</u> Număr de trombocite < 25 x 10 ⁹ /l	Înteruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului. Monitorizarea săptămânală a HLG***.
Numărul de trombocite revine la ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Pentru fiecare scădere ulterioară < 25 x 10 ⁹ /l	Înteruperea tratamentului cu pomalidomidă.
Numărul de trombocite revine la ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
<u>Erupție cutanată tranzitorie</u> Erupție cutanată tranzitorie = gradul 2-3	Se va lua în considerare întreruperea sau încetarea administrării tratamentului cu pomalidomidă.
Erupție cutanată tranzitorie = gradul 4 sau apariția veziculelor (inclusiv angioedem, reacție anafilactică, erupție cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspicionează sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (TEN) sau reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS)).	Se va înceta definitiv tratamentul (vezi pct. 4.4).
<u>Altele</u> Alte reacții adverse mediate ≥ gradul 3 legate de pomalidomidă	Înteruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului. Se va relua la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară, în următorul ciclu (reacția adversă trebuie să fie remisă sau ameliorată la ≤ gradul 2 înaintea reluării dozelor).

[∞] Instrucțiunile privind modificarea dozei din acest tabel se aplică pomalidomidei în asociere cu borteomib și dexametazonă și pomalidomidei în asociere cu dexametazonă.

*În caz de neutropenie, medicul trebuie să ia în considerare utilizarea factorilor de creștere.

**NAN – Număr absolut de neutrofile,

***HLG – Hemograma completă.

Tabelul 3. Reducerea dozei de pomalidomidă[∞]

Nivel de doză	Doză de pomalidomidă pe cale orală
Doză inițială	4 mg
Nivel de doză -1	3 mg
Nivel de doză -2	2 mg
Nivel de doză -3	1 mg

[∞]Reducerea dozei din acest tabel se aplică pomalidomidei în asociere cu borteomib și dexametazonă și pomalidomidei în asociere cu dexametazonă.

Dacă reacțiile adverse apar după scăderi ale dozelor de până la 1 mg, administrarea tratamentului trebuie oprită.

Inhibitori puternici ai CYP1A2

Dacă se administrează inhibitori puternici ai CYP1A2 (de exemplu ciprofloxacina, enoxacina și fluvoxamina) concomitent cu pomalidomidă, doza de pomalidomidă trebuie redusă cu 50% (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Modificarea sau întreruperea dozei de bortezumib

Pentru instrucțiuni privind întreruperea sau scăderea dozei pentru bortezumib, în cazul reacțiilor adverse asociate, medicii trebuie să consulte Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) al bortezumib.

Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă

Instrucțiunile privind întreruperea sau scăderea dozei pentru dexametazonă cu doză scăzută în cazul reacțiilor adverse asociate, sunt prezentate în Tabelele 4 și 5 de mai jos. Cu toate acestea, deciziile privind întreruperea sau reluarea dozei sunt la latitudinea medicului, conform Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP).

Tabelul 4. Instrucțiuni privind modificarea dozei de dexametazonă

Toxicitate	Modificarea dozei
Dispepsie = gradul 1-2	Se menține doza și se tratează cu blocați ai receptorilor de histamină (H ₂) sau medicamente echivalente. Se va scădea cu un nivel de doză dacă simptomele persistă.
Dispepsie ≥ gradul 3	Se întrerupe doza până când simptomele sunt controlate. Se adaugă un blocant H ₂ sau un medicament echivalent și se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Edem ≥ gradul 3	Se utilizează diuretice după cum este necesar și se scade doza cu un nivel de doză.
Confuzie sau modificări ale dispoziției ≥ gradul 2	Se întrerupe doza până la dispariția simptomelor. Se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Slăbiciune musculară ≥ gradul 2	Se întrerupe doza până la slăbiciune musculară ≤ gradul 1. Se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Hiperglicemie ≥ gradul 3	Se scade doza cu un nivel de dozaj. Se tratează cu insulină sau medicamente antidiabetice orale, după necesități.
Pancreatită acută	Se oprește dexametazona din cadrul regimului terapeutic.
Alte reacții adverse legate de dexametazonă ≥ gradul 3	Se oprește administrarea dozelor de dexametazonă până la rezolvarea reacțiilor adverse la ≤ gradul 2. Se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

Dacă rezolvarea reacțiilor toxice se prelungește peste 14 zile, atunci se reia doza de dexametazonă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

Tabelul 5. Scăderea dozei de dexametazonă

Nivel de doză	≤ 75 ani Doză (Ciclul 1-8: Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ale unui ciclu de 21 de zile Ciclul ≥ 9: Zilele 1, 2, 8, 9 ale unui ciclu de 21 de zile)	> 75 ani Doză (Ciclul 1-8: Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ale unui ciclu de 21 de zile Ciclul ≥ 9: Zilele 1, 2, 8, 9 ale unui ciclu de 21 de zile)
Doză inițială	20 mg	10 mg
Nivel de doză -1	12 mg	6 mg
Nivel de doză -2	8 mg	4 mg

Dexametazona trebuie oprită dacă pacientul nu poate tolera doza de 8 mg în cazul celor cu vârsta ≤ 75 ani, sau doza de 4 mg în cazul celor cu vârsta > 75 ani.

În cazul încetării definitive a oricărui component al schemei de tratament, continuarea terapiei cu medicamente rămase este la latitudinea medicului.

Pomalidomidă în asociere cu dexametazonă

Doza inițială recomandată de pomalidomidă este de 4 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală în Zilele 1 până la 21 ale fiecărui ciclu de 28 de zile.

Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 zile.

Tratamentul cu pomalidomidă în asociere cu dexametazonă trebuie administrat până la apariția progresiei bolii sau a unei toxicități inacceptabile.

Modificarea sau întreruperea dozei de pomalidomidă

Instrucțiunile privind întreruperea sau scăderea dozei de pomalidomidă în cazul reacțiilor adverse mediate sunt prezentate în Tabelele 2 și 3.

Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă

Instrucțiunile privind modificarea dozei de dexametazonă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 4. Instrucțiunile privind scăderea dozei de dexametazonă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 6 de mai jos. Cu toate acestea, deciziile privind întreruperea/reluarea dozei sunt la latitudinea medicului, conform versiunii actuale a Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP).

Tabelul 6. Scăderea dozei de dexametazonă

Nivel de doză	≤ 75 ani Zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 de zile	> 75 ani Zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 de zile
Doză inițială	40 mg	20 mg
Nivel de doză -1	20 mg	12 mg
Nivel de doză -2	10 mg	8 mg

Dexametazona trebuie oprită dacă pacientul nu poate tolera doza de 10 mg în cazul celor cu vârstă ≤ 75 ani, sau doza de 8 mg în cazul celor cu vârstă > 75 ani.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pomalidomidă.

Pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Pentru pacienții cu vârstă > 75 ani, doza inițială de dexametazonă este de:

- Pentru ciclurile 1 până la 8: 10 mg o dată pe zi în Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 ale fiecărui ciclu de 21 de zile
- Pentru ciclurile 9 și ulterior: 10 mg o dată pe zi în Zilele 1, 2, 8 și 9 ale fiecărui ciclu de 21 de zile.

Pomalidomidă în asociere cu dexametazonă

Pentru pacienții cu vârstă > 75 ani, doza inițială de dexametazonă este de:

- 20 mg o dată pe zi în ziua 1, 8, 15 și 22 a fiecărui ciclu de 28 zile.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu bilirubinemie totală > 1,5 x LSVN (limita superioară a valorilor normale) au fost excluși din studiile clinice. Insuficiența hepatică are un efect modest asupra farmacocineticii pomalidomidei (vezi pct. 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de pomalidomidă pentru pacienții cu insuficiență hepatică definită conform criteriilor Child-Pugh. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență hepatică trebuie monitorizați cu atenție în vederea reacțiilor adverse, iar reducerea dozei sau întreruperea administrării pomalidomidei trebuie utilizate după cum este necesar.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de pomalidomidă la pacienții cu insuficiență renală. În zilele în care se efectuează ședințe de hemodializă, pacienții trebuie să își administreze doza de pomalidomidă după efectuarea hemodializei.

Copii și adolescenți

Pomalidomida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani în indicația de mielom multiplu.

În afara indicațiilor pentru care este aprobată, pomalidomida a fost studiată la copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 18 ani cu tumori cerebrale recurente sau progresive, însă rezultatele studiilor nu au permis să se concluzioneze că beneficiile unei astfel de administrări ar depăși riscurile. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2.

Mod de administrare

Administrare orală.

Imnovid capsule trebuie administrat oral, la aceeași oră în fiecare zi. Capsulele nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate (vezi pct. 6.6). Capsulele trebuie înghițite întregi, de preferință cu apă, cu sau fără alimente. Dacă pacientul uită să administreze o doză de pomalidomidă într-o zi, atunci acesta trebuie să utilizeze doza prescrisă în mod normal în ziua următoare. Pacienții nu trebuie să ajusteze doza pentru a compensa doza omisă în zilele anterioare.

Se recomandă să apăsați pe un singur capăt al capsulei pentru scoaterea acesteia din blister, reducând astfel riscul deformării sau ruperii capsulei.

4.3 Contraindicații

- Sarcină
- Femei aflate la vârsta fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condițiile Programului de prevenire a sarcinii (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Pacienți de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare (vezi pct. 4.4).
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Teratogenicitate

Pomalidomida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii deoarece se prevede un efect teratogen. Pomalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida. Talidomida este o substanță cu efecte teratogene cunoscute la om, care determină malformații congenitale severe, cu risc vital. S-a demonstrat că pomalidomida este teratogenă la șoareci și iepuri când se administrează în perioada de organogeneză majoră (vezi pct. 5.3).

Condițiile Programului de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite în cazul tuturor pacientelor, cu excepția cazurilor în care există dovezi sigure privind faptul că pacientele respective nu se la vârsta fertilă.

Criterii pentru femeile care nu se mai află la vârsta fertilă

Se consideră că o pacientă sau partenera unui pacient de sex masculin nu se află la vârsta fertilă dacă îndeplinește cel puțin unul dintre următoarele criterii:

- vârsta ≥ 50 ani și amenoree instalată în mod natural de ≥ 1 an (amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie la vârsta fertilă)

- insuficiență ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog
- salpingo-ovarectomie bilaterală sau histerectomie în antecedente
- genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină.

Recomandări

Pomalidomida este contraindicată femeilor aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

- pacienta înțelege riscul teratogen prevăzut pentru făt
- pacienta înțelege necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficace, în mod continuu, începând cu cel puțin 4 săptămâni înaintea inițierii tratamentului, pe toată durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului
- pacienta aflată la vârsta fertilă trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficace, chiar dacă prezintă amenoree
- pacienta trebuie să fie capabilă să aplice măsurile contraceptive eficace
- pacienta este informată și înțelege posibilele consecințele ale unei sarcini, precum și necesitatea de a consulta imediat un medic, în cazul în care există riscul de a fi gravidă
- pacienta înțelege necesitatea de a începe tratamentul imediat după ce i se eliberează pomalidomidă, în urma obținerii unui rezultat negativ la testul de sarcină
- pacienta înțelege necesitatea de a efectua teste de sarcină și acceptă efectuarea acestora la intervale de cel puțin 4 săptămâni, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată
- pacienta confirmă că înțelege riscurile și precauțiile necesare asociate cu utilizarea pomalidomidei.

Pentru femeile aflate la vârsta fertilă, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure că:

- pacienta îndeplinește condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înțelegere
- pacienta a luat cunoștință de condițiile menționate mai sus.

Pentru pacienții de sex masculin cărora li se administrează pomalidomidă, datele farmacocinetice au demonstrat că pomalidomida este prezentă în sperma umană în timpul tratamentului. Ca măsură de precauție, și luând în considerare categoriile speciale de pacienți cu timp de eliminare posibil prelungit, cum sunt cei cu insuficiență hepatică, toți pacienții de sex masculin cărora li se administrează pomalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- Pacientul înțelege riscul teratogen prevăzut, în cazul în care are raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată la vârsta fertilă.
- Pacientul înțelege necesitatea utilizării prezervativelor dacă are raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată la vârsta fertilă, care nu utilizează metode contraceptive eficace pe toată durata tratamentului, pe parcursul întreruperii administrării și timp de 7 zile după întreruperea administrării dozei și/sau oprirea tratamentului. Aici sunt incluși și pacienții de sex masculin vasectomizați, care trebuie să utilizeze prezervativul dacă au raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată la vârsta fertilă, întrucât lichidul seminal poate conține pomalidomidă chiar și în absența spermatozoidelor.
- Pacientul înțelege că, dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce lui i se administrează pomalidomidă sau în decurs de 7 zile după ce acesta a încetat administrarea pomalidomidei, pacientul trebuie să își informeze imediat medicul curant, iar partenerii sale i se recomandă să se adreseze unui medic specialist sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări.

Contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficace timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu pomalidomidă, inclusiv pe durata întreruperii temporare a tratamentului, cu excepția cazului în care pacienta se angajează să mențină o abstenență totală și continuă, confirmată lunar. Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficace, pacienta trebuie să se

adreseze specialiștilor calificați din domeniul sănătății pentru recomandări privind inițierea contracepției.

Următoarele exemple pot fi considerate metode contraceptive adecvate:

- implantul
- dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel
- acetatul de medroxiprogesteron, preparat retard
- sterilizarea tubară
- rapoarte sexuale numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermei cu rezultate negative
- anticoncepționale care inhibă ovulația care conțin numai progesteron (desogestrel)

Din cauza faptului că pacientele cu mielom multiplu, cărora li se administrează pomalidomidă și dexametazonă, prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, nu se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate acestor paciente (vezi de asemenea pct. 4.5). Dacă o pacientă utilizează în mod obișnuit un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit cu una dintre metodele contraceptive eficiente enumerate mai sus. Riscul tromboemboliei venoase se menține timp de 4-6 săptămâni după întreruperea administrării unui contraceptiv oral combinat. Eficacitatea contraceptivelor steroidiene poate fi scăzută în timpul tratamentului concomitent cu dexametazonă (vezi pct. 4.5).

Implanturile și dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecție în momentul inserției și de apariție a hemoragiilor vaginale neregulate. Trebuie evaluată necesitatea instituirii unui tratament profilactic cu antibiotice, în special la pacientele cu neutropenie.

Introducerea dispozitivelor intrauterine cu eliberare de cupru nu este în general recomandată, din cauza riscului potențial de infecție în momentul inserției și de apariție a unor pierderi de sânge semnificative la menstruație, care pot determina complicații la pacientele cu neutropenie severă sau trombocitopenie severă.

Teste de sarcină

Conform prevederilor locale, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puțin 25 mUI/ml, așa cum este descris în continuare. Această cerință include femeile aflate la vârsta fertilă, care practică o abținere totală și continuă. În mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripției medicale și eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeași zi. La femeile aflate la vârsta fertilă, pomalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripției medicale.

Înainte de începerea tratamentului

Testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultației medicale în care se prescrie pomalidomidă sau într-un interval de 3 zile înainte de consultație, în condițiile în care pacienta a utilizat o metodă contraceptivă eficientă timp de cel puțin 4 săptămâni. Testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul începerii tratamentului cu pomalidomidă.

Monitorizarea pacientelor și oprirea tratamentului

Testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, cel puțin la fiecare 4 săptămâni, inclusiv după cel puțin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată. Aceste teste de sarcină trebuie efectuate în ziua consultației medicale în care se prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înainte de această consultație.

Precauții suplimentare

Pacienții trebuie instruiți să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârșitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate.

Pacienții nu trebuie să doneze sânge sau spermă în timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor dozei) și timp de cel puțin 7 zile după întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.

Profioniștii din domeniul sănătății și persoanele care au grijă de pacienți trebuie să poarte mănuși de unică folosință la manipularea blisterului sau capsulei. Femeile gravide sau care suspectează că ar putea fi gravide nu trebuie să manipuleze blisterul sau capsula (vezi pct. 6.6).

Materiale educative, restricții privind prescrierea și distribuția

Pentru a ajuta pacienții să evite expunerea fătului la pomalidomidă, deținătorul autorizației de punere pe piață va furniza profesioniștilor din domeniul sănătății materiale educaționale care să accentueze atenționările privind efectul teratogen prevăzut al pomalidomidei și să ofere recomandări cu privire la utilizarea metodelor contraceptive înainte începerii tratamentului, precum și la necesitatea efectuării testelor de sarcină. Medicul care prescrie tratamentul trebuie să informeze pacienții despre riscul teratogen prevăzut și măsurile stricte de prevenire a sarcinii, specificate în Programul de prevenire a sarcinii, și să pună la dispoziția pacienților broșura corespunzătoare privind educarea pacienților, cardul pentru pacient și/sau un instrument echivalent, după cum s-a convenit de comun acord cu autoritatea națională competentă. În colaborare cu fiecare autoritate națională competentă, s-a implementat un program de acces controlat care include utilizarea unui card pentru pacient și/sau un instrument echivalent pentru controlul prescripției și/sau distribuției și colectarea informațiilor legate de indicația terapeutică, pentru a monitoriza utilizarea în afara indicațiilor aprobate în cadrul teritoriului național. În mod ideal, testul de sarcină, eliberarea prescripției și distribuția trebuie efectuate în aceeași zi. Eliberarea pomalidomidei către femeile aflate la vârsta fertilă trebuie efectuată în decurs de 7 zile de la prescriere și în urma unui rezultat negativ al testului de sarcină, supravegheat medical. Prescrierile pentru femeile aflate la vârsta fertilă pot fi pentru o durată maximă a tratamentului de 4 săptămâni, conform schemelor de administrare pentru indicațiile aprobate (vezi pct. 4.2), iar prescrierile pentru toți ceilalți pacienți pot fi pentru o durată maximă a tratamentului de 12 săptămâni.

Evenimente hematologice

Neutropenia a fost reacția adversă hematologică de gradul 3 sau 4 cel mai frecvent raportată la pacienți cu mielom multiplu recidivant/refractor, urmată de anemie și trombocitopenie. Pacienții trebuie monitorizați în vederea identificării reacțiilor adverse hematologice, în special neutropenie. Pacienților trebuie să li se recomande să raporteze episoadele febrile prompt. Medicii trebuie să observe pacienții în vederea identificării semnelor de hemoragie, incluzând epistaxis, în cazul în care administrarea se face concomitent cu alte medicamente cunoscute prin faptul că măresc riscul de hemoragie (vezi pct. 4.8). Hemograma completă trebuie monitorizată la momentul inițial, săptămânal în primele 8 săptămâni și apoi lunar. Poate fi necesară modificarea dozei (vezi pct. 4.2). Poate fi necesar ca pacienților să li se administreze substituție cu produse de sânge și/sau factori de creștere.

Evenimente tromboembolice

Pacienții cărora li s-a administrat pomalidomidă fie în asociere cu bortezumib și dexametazonă, fie în asociere cu dexametazonă au prezentat evenimente tromboembolice (predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară) și evenimente trombotice arteriale (infarct miocardic și accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.8). Pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolie – incluzând tromboză precedentă – trebuie monitorizați strict. Trebuie întreprinse măsuri pentru a încerca scăderea la minim a tuturor factorilor de risc care pot fi modificați (de exemplu fumat, hipertensiune arterială și hiperlipidemie). Se recomandă ca pacienții și medicii să urmărească prezența semnelor și simptomelor de tromboembolie. Pacienții trebuie instruiți să se adreseze medicului dacă prezintă simptome cum sunt dispnee, durere toracică, tumefacție la nivelul brațului sau piciorului. Se recomandă tratamentul anticoagulant (cu excepția cazului în care acesta este contraindicat) (cum sunt acidul acetilsalicilic, warfarina, heparina sau clopidogrel), în special la pacienții cu factori de risc trombotic suplimentari. Decizia administrării măsurilor profilactice trebuie luată după evaluarea atentă a factorilor de risc preexistenți ai pacientului. În studiile clinice, pacienților li s-a administrat profilactic acid acetilsalicilic sau terapie antitrombotică alternativă. Administrarea medicamentelor

eritropoietice determină un risc de evenimente trombotice, incluzând tromboembolie. Prin urmare, medicamentele eritropoietice, ca și medicamentele care pot crește riscul de evenimente tromboembolice, trebuie utilizate cu precauție.

Tulburări tiroidiene

S-au raportat cazuri de hipotiroidism. Se recomandă un control optim al comorbidităților înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă monitorizarea inițială și continuă a funcției tiroidiene.

Neuropatie periferică

Pacienții cu neuropatie periferică manifestă $\geq$ gradul 2 trebuie excluși din studiile clinice cu pomalidomidă. Se impune precauție când se ia în considerare tratamentul cu pomalidomidă la acești pacienți.

Disfuncție cardiacă semnificativă

Pacienții cu disfuncție cardiacă semnificativă (insuficiență cardiacă congestivă [clasa III sau IV NY Heart Association]; infarct miocardic în decurs de 12 luni de la începutul studiului sau angină pectorală slab controlată) au fost excluși din studiile clinice cu pomalidomidă. S-au raportat evenimente cardiace, inclusiv insuficiență cardiacă congestivă, edem pulmonar și fibrilație atrială (vezi pct. 4.8), în principal la pacienți cu boală cardiacă preexistentă sau factori de risc cardiac. Se impune precauție adecvată când se ia în considerare tratamentul cu pomalidomidă la acești pacienți, inclusiv monitorizare periodică pentru depistarea semnelor sau simptomelor de evenimente cardiace.

Sindromul de liză tumorală

Pacienții cu cel mai ridicat risc de sindrom de liză tumorală sunt cei cu masă tumorală mare înainte de tratament. Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie întreprinse măsuri de precauție adecvate.

Tumori primare suplimentare

Tumorile primare suplimentare, cum este cancerul cutanat nemelanomatos, au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat pomalidomidă (vezi pct. 4.8). Medicii trebuie să evalueze cu atenție pacienții înainte și în timpul tratamentului, utilizând măsurile standard de screening al neoplaziilor în vederea identificării tumorilor maligne primare și să înceapă tratamentul conform indicațiilor.

Reacții alergice și reacții cutanate severe

După administrarea pomalidomidei s-au raportat cazuri de angioedem, de reacție anafilactică și de reacții dermatologice severe, inclusiv SSJ, TEN sau RMESS (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele acestor reacții de către medicul curant și trebuie să li se recomande să solicite imediat asistență medicală în cazul în care dezvoltă aceste simptome. Administrarea pomalidomidei trebuie întreruptă în caz de erupție cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspectează SSJ, TEN sau RMESS și nu trebuie reluată după întreruperea administrării din cauza acestor reacții. Pacienților cu antecedente de reacții alergice grave asociate cu talidomidă sau lenalidomidă au fost excluși din studiile clinice. Acești pacienți pot prezenta un risc mai mare de reacții de hipersensibilitate și nu trebuie să li se administreze pomalidomidă. În caz de erupție cutanată tranzitorie de gradele 2-3, trebuie luată în considerare întreruperea sau încetarea administrării de pomalidomidă. În caz de angioedem și reacție anafilactică, administrarea de pomalidomidă trebuie încetată definitiv.

Amețeli și starea de confuzie

În asociere cu pomalidomida s-au raportat amețeli și stare de confuzie. Pacienții trebuie să evite situațiile în care amețelile și starea de confuzie pot reprezenta o problemă și nu trebuie să ia alte

medicamente care să poată provoca amețeli sau stare de confuzie fără să solicite mai întâi recomandări medicale.

Boală pulmonară interstițială (BPI)

În asociere cu pomalidomida s-au observat cazuri de BPI și evenimente asociate, inclusiv pneumonită. Trebuie efectuată o evaluare precaută a pacienților cu debut acut sau cu o agravare inexplicabilă a simptomelor pulmonare, în vederea excluderii BPI. Tratamentul cu pomalidomidă trebuie întrerupt pe durata investigării acestor simptome și, în cazul confirmării BPI, trebuie inițiat tratamentul adecvat. Administrarea pomalidomidei trebuie reluată numai după o evaluare completă a beneficiilor și riscurilor.

Tulburări hepatice

S-au observat concentrații considerabil crescute ale alanin aminotransferazei și bilirubinei la pacienții tratați cu pomalidomidă (vezi pct. 4.8). Au existat, de asemenea, cazuri de hepatită care au determinat încetarea administrării de pomalidomidă. Se recomandă monitorizarea regulată a funcției hepatice pe durata primelor 6 luni de tratament cu pomalidomidă și, ulterior, conform indicațiilor clinice.

Infecții

Reactivarea hepatitei B a fost raportată în cazuri rare la pacienții cu antecedente de infecție cu virusul hepatitic B (VHB) cărora li s-a administrat pomalidomidă în asociere cu dexametazonă. Unele dintre aceste cazuri au progresat în insuficiență hepatică acută, determinând încetarea administrării pomalidomidei. Trebuie să se stabilească statutul viral al hepatitei B înainte de inițierea tratamentului cu pomalidomidă. Pentru pacienții cu rezultat pozitiv la testul pentru infecția cu VHB, se recomandă adresarea către un medic specialist în tratamentul hepatitei B. Trebuie procedat cu prudență la utilizarea pomalidomidei în asociere cu dexametazonă la pacienții cu antecedente de infecție cu VHB, inclusiv pacienții care au status pozitiv pentru anticorpi anti-HBc, dar negativ pentru AgHBs. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB pe parcursul tratamentului.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

În asociere cu pomalidomida au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), inclusiv decese. Prezența LMP a fost raportată la interval de câteva luni până la câțiva ani după începerea tratamentului cu pomalidomidă. În general, cazurile au fost raportate la pacienții tratați concomitent cu dexametazonă sau tratați anterior cu alt tip de chimioterapie imunosupresoare. Medicii trebuie să monitorizeze pacienții la intervale regulate și să ia în considerare prezența LMP în diagnosticul diferențial la pacienții cu simptome neurologice nou apărute sau agravate, cu semne sau simptome cognitive sau comportamentale. De asemenea, pacienții trebuie sfătuiți să informeze partenerul de viață sau îngrijitorii cu privire la tratamentul urmat, deoarece este posibil ca aceștia să observe simptome pe care pacientul nu le observă singur.

Evaluarea pentru LMP trebuie să se bazeze pe consult neurologic, examinare prin rezonanță magnetică cerebrală și analiza lichidului cefalorahidian pentru depistarea ADN-ului virusului JC (JCV) prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) sau biopsie cerebrală însoțită de un test pentru depistarea JCV. Un rezultat negativ la PCR pentru evidențierea JCV nu exclude LMP. Pot fi necesare monitorizarea și evaluarea suplimentară, dacă nu se poate stabili un diagnostic alternativ.

În cazul în care se suspectează prezența LMP, se va întrerupe administrarea altor doze până la excluderea prezenței LMP. În cazul în care se confirmă prezența LMP, administrarea de pomalidomidă trebuie definitiv oprită.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul pomalidomidei asupra altor medicamente

Nu se anticipează ca pomalidomida să provoace interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic, din cauza inhibiției sau inducției izoenzimei P450 sau inhibiției transportorilor, atunci când se administrează cu substraturi ale acestor enzime sau transportori. Nu s-a evaluat din punct de vedere clinic posibilitatea apariției acestor interacțiuni, incluzând impactul posibil al pomalidomidei asupra farmacocineticii contraceptivelor orale combinate (vezi Teratogenicitate de la pct. 4.4).

Efectele altor medicamente asupra pomalidomidei

Pomalidomida este metabolizată parțial de către CYP1A2 și CYP3A4/5. Este, de asemenea, un substrat pentru glicoproteina P. Administrarea concomitentă a pomalidomidei cu ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4/5 și al P-gP, sau cu carbamazepină, un inductor puternic al CYP3A4/5, nu are efect clinic relevant asupra expunerii la pomalidomidă. Administrarea concomitentă a fluvoxaminei, un inhibitor puternic al CYP1A2, cu pomalidomidă în prezența ketoconazolului a crescut expunerea medie la pomalidomidă cu 107 %, cu un interval de încredere 90 % [91 % - 124 %] comparativ cu pomalidomidă și ketoconazol. În cadrul unui al doilea studiu, de evaluare a contribuției monoterapiei cu un inhibitor al CYP1A2 la modificările de metabolism, administrarea concomitentă a monoterapiei cu fluvoxamină cu pomalidomidă a crescut expunerea medie la pomalidomidă cu 125 %, cu un interval de încredere de 90 % [98% - 157 %] comparativ cu pomalidomidă în monoterapie. Dacă se administrează inhibitori puternici ai CYP1A2 (de exemplu ciprofloxacina, enoxacină și fluvoxamină) concomitent cu pomalidomidă, doza de pomalidomidă se va reduce cu 50 %.

Dexametazonă

Administrarea concomitentă de pomalidomidă în doze multiple de până la 4 mg și dexametazonă (un inductor slab până la moderat al mai multor enzime CYP, incluzând CYP3A) în doză de 20 mg până la 40 mg la pacienți cu mielom multiplu nu a avut efect asupra farmacocineticii pomalidomidei, comparativ cu pomalidomida administrată în monoterapie.

Nu se cunoaște efectul dexametazonei asupra warfarinei. În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea strictă a concentrațiilor de warfarină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă. Dacă o femeie căreia i s-a administrat tratament cu pomalidomidă rămâne gravidă, tratamentul trebuie oprit iar pacienta trebuie îndrumată către un medic specialist sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări. Dacă rămâne gravidă partenera unui pacient căruia i se administrează pomalidomidă, se recomandă ca femeia respectivă să fie îndrumată către un medic specialist sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări. Pomalidomida este prezentă în spermă la om. Ca măsură de precauție, toți pacienții de sex masculin cărora li se administrează pomalidomidă trebuie să utilizeze prezervative pe toată durata tratamentului, în timpul întreruperii dozei și timp de 7 zile după oprirea tratamentului, dacă partenera lor este gravidă sau se află la vârsta fertilă și nu utilizează măsuri contraceptive (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Sarcina

Se anticipează efectul teratogen al pomalidomidei la om. Pomalidomida este contraindicată în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite toate condițiile de prevenire a sarcinii (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pomalidomida se excretă în laptele uman. După administrare, pomalidomida a fost detectată în lapte la femelele de șobolan care alăptau. Din cauza reacțiilor adverse posibile ale pomalidomidei la copiii alăptați, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe administrarea medicamentului, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul terapiei pentru femeie.

Fertilitatea

S-a descoperit că pomalidomida are un impact negativ asupra fertilității și este teratogenă la animale. Pomalidomida a traversat bariera feto-placentară și a fost detectată în sângele fetal în urma administrării la femelele gravide de iepure (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pomalidomida are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Au fost raportate oboseală, scăderea nivelului de conștiință, confuzie și amețeli după utilizarea pomalidomidei. Dacă sunt afectați, pacienții trebuie instruiți să nu conducă vehicule, să nu folosească utilaje și să nu efectueze sarcini periculoase în timp ce sunt tratați cu pomalidomidă.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Tulburările hematologice și limfatice cel mai frecvent raportate au fost neutropenia (54,0 %), trombocitopenia (39,9 %) și anemia (32,0 %). Alte reacții adverse cel mai frecvent raportate au inclus neuropatie periferică senzorială (48,2 %), fatigabilitate (38,8 %), diaree (38,1 %), constipație (38,1 %) și edem periferic (36,3 %). Reacțiile adverse de gradul 3 sau 4 cel mai frecvent raportate au fost tulburări hematologice și limfatice, inclusiv neutropenie (47,1 %), trombocitopenie (28,1 %) și anemie (15,1 %). Reacția adversă gravă cel mai frecvent raportată a fost pneumonia (12,2 %). Alte reacții adverse grave raportate au inclus pirexie (4,3 %), infecție a tractului respirator inferior (3,6 %), gripă (3,6 %) embolie pulmonară (3,2 %), fibrilație atrială (3,2 %) și leziuni renale acute (2,9 %).

Pomalidomidă în asociere cu dexametazonă

Cele mai frecvent raportate reacții adverse în cadrul studiilor clinice au fost tulburări hematologice și limfatice, incluzând anemie (45,7 %), neutropenie (45,3 %) și trombocitopenie (27 %); tulburări generale și la nivelul locului de administrare, incluzând oboseală (28,3 %), pirexie (21 %) și edeme periferice (13 %); infecții și infestări, incluzând pneumonie (10,7 %). Reacțiile adverse de neuropatie periferică au fost raportate la 12,3 % dintre pacienți, iar reacțiile adverse embolice sau trombotice venoase (ETV) au fost raportate la 3,3% dintre pacienți. Reacțiile adverse de gradul 3 sau 4 cel mai frecvent raportate au fost tulburări hematologice și limfatice, incluzând neutropenie (41,7 %), anemie (27 %) și trombocitopenie (20,7 %); infecții și infestări, incluzând pneumonie (9 %); și tulburări generale și la nivelul locului de administrare, incluzând oboseală (4,7 %), pirexie (3 %) și edeme periferice (1,3 %). Reacția adversă gravă cel mai frecvent raportată a fost pneumonia (9,3 %). Alte reacții adverse grave raportate au inclus neutropenie febrilă (4,0 %), neutropenia (2,0 %), trombocitopenia (1,7 %) și reacțiile adverse ETV (1,7 %).

Reacțiile adverse au avut tendința de a apărea mai frecvent în cursul primelor 2 cicluri de tratament cu pomalidomidă.

Reacțiile adverse prezentate sub formă tabelară

Reacțiile adverse observate la pacienții tratați cu pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă, pomalidomidă în asociere cu dexametazonă și observate în cadrul monitorizării după punerea pe piață sunt prezentate în Tabelul 7 în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO) și de frecvență, pentru toate reacțiile adverse și pentru reacțiile adverse de gradul 3 sau 4.

Frecvențele sunt definite, în conformitate cu ghidurile actuale, astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 7. Reacțiile adverse (RA) raportate în studiile clinice și după punerea pe piață

Asocierea de tratament	Pomalidomidă/ bortezomib/dexametazonă		Pomalidomidă/ dexametazonă	
Aparate, sisteme și organe/ Termen preferat	Toate reacțiile adverse	Reacțiile adverse de gradul 3-4	Toate reacțiile adverse	Reacțiile adverse de gradul 3-4
Infecții și infestări				
Pneumonie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	-	-
Pneumonie (infecții bacteriene, virale și fungice, inclusive infecții oportuniste)	-	-	Foarte frecvente	Frecvente
Bronșită	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecție la nivelul tractului respirator superior	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Infecție virală la nivelul tractului respirator superior	Foarte frecvente	-	-	-
Sepsis	Frecvente	Frecvente	-	-
Șoc septic	Frecvente	Frecvente	-	-
Sepsis neutropenic	-	-	Frecvente	Frecvente
Colită cu <i>Clostridium difficile</i>	Frecvente	Frecvente	-	-
Bronhopneumonie	-	-	Frecvente	Frecvente
Infecție la nivelul tractului respirator	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Infecție la nivelul tractului respirator inferior	Frecvente	Frecvente	-	-
Infecție pulmonară	Frecvente	Mai puțin frecvente	-	-
Gripă	Foarte frecvente	Frecvente	-	-
Bronșiolită	Frecvente	Frecvente	-	-
Infecție la nivelul tractului urinar	Foarte frecvente	Frecvente	-	-
Rinofaringită	-	-	Frecvente	-
Herpes zoster	-	-	Frecvente	Mai puțin frecvente
Reactivarea hepatitei B	-	-	Cu frecvență necunoscută*	Cu frecvență necunoscută*
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)				
Carcinom bazocelular	Frecvente	Mai puțin frecvente	-	-
Carcinom cutanat bazocelular	-	-	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

Asocierea de tratament	Pomalidomidă/ bortezomib/dexametazonă		Pomalidomidă/ dexametazonă	
Aparate, sisteme și organe/ Termen preferat	Toate reacțiile adverse	Reacțiile adverse de gradul 3-4	Toate reacțiile adverse	Reacțiile adverse de gradul 3-4
Carcinom cutanat cu celule scuamoase	-	-	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice				
Neutropenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Trombocitopenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Leucopenie	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Anemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Neutropenie febrilă	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Limfopenie	Frecvente	Frecvente	-	-
Pancitopenie	-	-	Frecvente*	Frecvente*
Tulburări ale sistemului imunitar				
Angioedem	-	-	Frecvente*	Mai puțin frecvente*
Urticarie	-	-	Frecvente*	Mai puțin frecvente*
Reacție anafilactică	Cu frecvență necunoscută*	Cu frecvență necunoscută*	-	-
Respingere transplant de organ solid	Cu frecvență necunoscută*	-	-	-
Tulburări endocrine				
Hipotiroidism	Mai puțin frecvente*	-	-	-
Tulburări metabolice și de nutriție				
Hipokaliemie	Foarte frecvente	Frecvente	-	-
Hiperglicemie	Foarte frecvente	Frecvente	-	-
Hipomagneziemie	Frecvente	Frecvente	-	-
Hipocalcemie	Frecvente	Frecvente	-	-
Hipofosfatemie	Frecvente	Frecvente	-	-
Hiperkaliemie	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hipercalcemie	Frecvente	Frecvente	-	-
Hiponatremie	-	-	Frecvente	Frecvente
Apetit alimentar scăzut	-	-	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Hiperuricemie	-	-	Frecvente*	Frecvente*
Sindrom de liză tumorală	-	-	Mai puțin frecvente*	Mai puțin frecvente*
Tulburări psihice				
Insomnie	Foarte frecvente	Frecvente	-	-
Depresie	Frecvente	Frecvente	-	-
Stare confuzională	-	-	Frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos				
Neuropatie periferică senzorială	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Amețeală	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tremor	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente

Asocierea de tratament	Pomalidomidă/ bortezomib/dexametazonă		Pomalidomidă/ dexametazonă	
Aparate, sisteme și organe/ Termen preferat	Toate reacțiile adverse	Reacțiile adverse de gradul 3-4	Toate reacțiile adverse	Reacțiile adverse de gradul 3-4
Sincopă	Frecvente	Frecvente	-	-
Neuropatie periferică senzorio-motorie	Frecvente	Frecvente	-	-
Parestezie	Frecvente	-	-	-
Disgeuzie	Frecvente	-	-	-
Reducerea stării de conștiență	-	-	Frecvente	Frecvente
Hemoragie intracraniană	-	-	Frecvente*	Mai puțin frecvente*
Accident vascular cerebral	-	-	Mai puțin frecvente*	Mai puțin frecvente*
Tulburări oculare				
Cataractă	Frecvente	Frecvente	-	-
Tulburări acustice și vestibulare				
Vertij	-	-	Frecvente	Frecvente
Tulburări cardiace				
Fibrilație atrială	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente*	Frecvente*
Insuficiență cardiacă	-	-	Frecvente*	Frecvente*
Infarct miocardic	-	-	Frecvente*	Mai puțin frecvente*
Tulburări vasculare				
Tromboză venoasă profundă	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Hipotensiune arterială	Frecvente	Frecvente	-	-
Hipertensiune arterială	Frecvente	Frecvente	-	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				
Dispnee	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Tuse	Foarte frecvente	-	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Embolie pulmonară	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Epistaxis	-	-	Frecvente*	Mai puțin frecvente*
Boală pulmonară interstițială	-	-	Frecvente*	Mai puțin frecvente*
Tulburări gastro-intestinale				
Diaree	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Vărsături	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Greață	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Constipație	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Durere abdominală	Foarte frecvente	Frecvente	-	-
Durere abdominală superioară	Frecvente	Mai puțin frecvente	-	-
Stomatită	Frecvente	Mai puțin frecvente	-	-
Xerostomie	Frecvente	-	-	-

Asocierea de tratament	Pomalidomidă/ bortezomib/dexametazonă		Pomalidomidă/ dexametazonă	
Aparate, sisteme și organe/ Termen preferat	Toate reacțiile adverse	Reacțiile adverse de gradul 3-4	Toate reacțiile adverse	Reacțiile adverse de gradul 3-4
Distensie abdominală	Frecvente	Mai puțin frecvente	-	-
Hemoragie gastro-intestinală	-	-	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări hepatobiliare				
Hiperbilirubinemie	-	-	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Hepatită	-	-	Mai puțin frecvente*	-
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				
Erupție cutanată tranzitorie	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Prurit	-	-	Frecvente	-
Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice	-	-	Cu frecvență necunoscută*	Cu frecvență necunoscută*
Necroliză epidermică toxică	-	-	Cu frecvență necunoscută*	Cu frecvență necunoscută*
Sindrom Stevens-Johnson	-	-	Cu frecvență necunoscută*	Cu frecvență necunoscută*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				
Slăbiciune musculară	Foarte frecvente	Frecvente	-	-
Dorsalgie	Foarte frecvente	Frecvente	-	-
Durere osoasă	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Spasme musculare	Foarte frecvente	-	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare				
Leziuni renale acute	Frecvente	Frecvente	-	-
Leziuni renale cronice	Frecvente	Frecvente	-	-
Retenție urinară	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Insuficiență renală	-	-	Frecvente	Frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului				
Durere pelvină			Frecvente	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
Fatigabilitate	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Pirexie	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Edem periferic	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Durere toracică non-cardiacă	Frecvente	Frecvente	-	-
Edem	Frecvente	Frecvente	-	-
Investigații diagnostice				
Alanin aminotransferază crescută	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Scădere în greutate	Frecvente	Frecvente	-	-
Scăderea numărului de neutrofile	-	-	Frecvente	Frecvente

Asocierea de tratament	Pomalidomidă/ bortezomib/dexametazonă		Pomalidomidă/ dexametazonă	
Aparate, sisteme și organe/ Termen preferat	Toate reacțiile adverse	Reacțiile adverse de gradul 3-4	Toate reacțiile adverse	Reacțiile adverse de gradul 3-4
Scăderea numărului de leucocite	-	-	Frecvente	Frecvente
Scăderea numărului de trombocite	-	-	Frecvente	Frecvente
Creșterea concentrației sanguine de acid uric	-	-	Frecvente*	Mai puțin frecvente*
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate				
Cădere	Frecvente	Frecvente	-	-

* S-a raportat în contextul utilizării după punerea pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Frecvențele prezentate la acest punct provin din studii clinice la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu pomalidomidă în asociere fie cu bortezomib și dexametazonă (Pom+Btz+Dex), fie cu dexametazonă (Pom+Dex).

Teratogenitatea

Pomalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida. Talidomida este o substanță cu efecte teratogene cunoscute la om, care determină malformații congenitale severe, cu risc vital. S-a demonstrat că pomalidomida este teratogenă la șoareci și iepuri când se administrează în perioada de organogeneză majoră (vezi pct. 4.6. și 5.3). Dacă pomalidomida este utilizată în timpul sarcinii se prevede apariția unui efect teratogen al pomalidomidei la om (vezi pct. 4.4).

Neutropenia și trombocitopenia

Neutropenia a apărut la până la 54,0 % dintre pacienți (Pom+Btz+Dex) (la 47,1 % (Pom+Btz+Dex), de gradul 3 sau 4). Neutropenia a dus la oprirea tratamentului cu pomalidomidă la 0,7 % dintre pacienți și nivelul de severitate grav a avut frecvență redusă.

Neutropenia febrilă (NF) a fost raportată la 3,2 % dintre pacienți (Pom+Btz+Dex) și 6,7 % dintre pacienți (Pom+Dex) și a fost raportată ca fiind gravă la 1,8 % dintre pacienți (Pom+Btz+Dex) și 4,0 % dintre pacienți (Pom+Dex) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Trombocitopenia a apărut la 39,9 % dintre pacienți (Pom+Btz+Dex) și 27,0 % dintre pacienți (Pom+Dex). Trombocitopenia a fost de gradul 3 sau 4 la 28,1 % dintre pacienți (Pom+Btz+Dex) și 20,7 % dintre pacienți (Pom+Dex), a dus la oprirea tratamentului cu pomalidomidă la 0,7 % dintre pacienți (Pom+Btz+Dex) și 0,7 % dintre pacienți (Pom+Dex) și a fost raportată ca fiind gravă la 0,7 % (Pom+Btz+Dex) și 1,7 % dintre pacienți (Pom+Dex) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Neutropenia și trombocitopenia au avut tendința de a apărea mai frecvent în cursul primelor 2 cicluri de tratament cu pomalidomidă în asociere fie cu bortezomib și dexametazonă, fie cu dexametazonă.

Infecție

Infecția a fost cea mai frecventă reacție toxică nehematologică.

Infecția a apărut la 83,1 % dintre pacienți (Pom+Btz+Dex) și 55,0 % dintre pacienți (Pom+Dex) (la 34,9 % (Pom+Btz+Dex) și 24,0 % (Pom+Dex), de gradul 3 sau 4). Infecția la nivelul tractului respirator superior și pneumonia au fost cele mai frecvente infecții apărute. Infecțiile letale (de gradul 5) au apărut la 4,0 % dintre (Pom+Btz+Dex) și 2,7 % dintre pacienți (Pom +Dex). Infecțiile au dus la oprirea tratamentului cu pomalidomidă la 3,6 % dintre pacienți (Pom+Btz+Dex) și 2,0 % dintre pacienți (Pom+Dex).

Evenimente tromboembolice

Profilaxia cu acid acetilsalicilic (și alte anticoagulante la pacienții cu risc crescut) a fost obligatorie pentru toți pacienții participanți în studiile clinice. Se recomandă terapie anticoagulantă (cu excepția cazurilor în care există contraindicații) (vezi pct. 4.4).

Evenimentele tromboembolice venoase (ETV) au apărut la 12,2 % (Pom+Btz+Dex) și 3,3 % dintre pacienți (Pom+Dex) (la 5,8 % (Pom+Btz+Dex) și 1,3 % (Pom+Dex), de gradul 3 sau 4). ETV au fost raportate ca fiind grave la 4,7 % (Pom+Btz+Dex) și 1,7 % dintre pacienți (Pom+Dex), nu au fost raportate reacții letale și ETV au fost asociate cu oprirea administrării pomalidomidei la până la 2,2 % dintre pacienți (Pom+Btz+Dex).

Neuropatie periferică - Pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Pacienții cu neuropatie periferică curentă de grad ≥ 2 și durere în cursul a 14 zile anterior randomizării au fost excluși din studiile clinice. Neuropatia periferică a apărut la 55,4 % dintre pacienți (10,8 % gradul 3; 0,7 % gradul 4). Ratele ajustate la expunere au fost comparabile între grupele de tratament. Aproximativ 30% dintre pacienții care au prezentat neuropatie periferică au avut istoric de neuropatie la momentul inițial. Neuropatia periferică a dus la încetarea tratamentului cu bortezomib la aproximativ 14,4 % dintre pacienți, cu pomalidomidă la 1,8 % și respectiv cu dexametazonă la 1,8 % dintre pacienți în grupul cu Pom+Btz+Dex și la 8,9 % dintre pacienți în grupul cu Btz+Dex.

Neuropatie periferică - Pomalidomidă în asociere cu dexametazonă

Pacienții cu neuropatie periferică curentă de grad ≥ 2 au fost excluși din studiile clinice. Neuropatia periferică a apărut la 12,3% dintre pacienți (1,0 % pentru gradul 3 sau 4). Nicio reacție de neuropatie periferică nu a fost raportată ca fiind gravă, iar neuropatia periferică a dus la oprirea administrării dozei la 0,3 % dintre pacienți (vezi pct. 4.4).

Hemoragie

Au fost raportate tulburări hemoragice în asociere cu pomalidomida, în special la pacienții cu factori de risc cum sunt medicamentele concomitente care cresc susceptibilitatea la sângerare. Evenimentele hemoragice au inclus epistaxis, hemoragie intracraniană și hemoragie gastro-intestinală.

Reacții alergice și reacții cutanate severe

Au fost raportate angioedem, reacție anafilactică și reacții cutanate severe, inclusiv SSJ, TEN sau RMESS cu utilizarea pomalidomidei. Pacienților cu antecedente de erupții cutanate tranzitorii asociate cu administrarea de lenalidomidă sau talidomidă nu trebuie să li se administreze pomalidomidă (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Reacțiile adverse raportate la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 4 și 18 ani) cu tumori cerebrale recurente sau progresive au fost consecvente cu profilul de siguranță cunoscut al pomalidomidei la pacienții adulți (vezi pct. 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

S-au studiat doze de pomalidomidă de până la 50 mg sub formă de doză unică la voluntarii sănătoși fără a se raporta reacții adverse grave legate de supradozaj. S-au studiat doze de până la 10 mg sub formă de doze multiple, o dată pe zi, la pacienții cu mielom multiplu, fără a se raporta reacții adverse grave legate de supradozaj. Toxicitatea care a limitat doza a fost mielosupresia. În studiile efectuate, s-a descoperit că pomalidomida se elimină prin hemodializă.

În caz de supradozaj se recomandă tratament de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresive, Alte imunosupresive, codul ATC: L04AX06.

Mecanism de acțiune

Pomalidomida prezintă activitate antitumorală și antimielomatoasă directă, activități imunomodulatoare și inhibă suportul celulelor stromale de creștere a celulelor tumorale în mielomul multiplu. În mod specific, pomalidomida inhibă proliferarea și induce apoptoza celulelor tumorale hematopoietice. În plus, pomalidomida inhibă proliferarea liniilor celulare în mielomul multiplu rezistent la lenalidomidă și are acțiune sinergică cu dexametazona în inducerea apoptozei celulelor tumorale, atât în liniile celulare sensibile la lenalidomidă cât și în cele rezistente la lenalidomidă. Pomalidomida amplifică răspunsul imun mediat celular al limfocitelor T și al celulelor natural killer (NK) și inhibă producerea citochinelor proinflamatorii (de exemplu FNT- α și IL-6) de către monocite. De asemenea, pomalidomida inhibă angiogeneza prin blocarea migrării și a adeziunii celulelor endoteliale.

Pomalidomida se leagă direct de proteina cereblon (CRBN), care face parte din complexul E3 ligază, care include proteina 1 de reparare a acidului dezoxiribonucleic (ADN) deteriorat (DDB1), proteina cullin 4 (CUL4) și reglatorul proteinelor cullin 1 (Roc1) și poate inhiba auto-ubiquitarea CRBN în cadrul complexului. Ligazele ubiquitinei E3 sunt responsabile de poli-ubiquitarea unei varietăți de proteine de substrat și pot explica parțial efectele pleiotropice celulare observate în cazul tratamentului cu pomalidomidă.

În prezența pomalidomidei *in vitro*, proteinele de substrat Aiolos și Ikaros sunt țintite pentru ubiquitare și degradare consecutivă, ducând la efecte citotoxice și imunomodulatoare directe. *In vivo*, terapia cu pomalidomidă a dus la reducerea nivelurilor de Ikaros la pacienții cu mielom multiplu recidivant, refractar la lenalidomidă.

Eficacitate și siguranță clinică

Pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Eficacitatea și siguranța pomalidomidei în asociere cu bortezomib și dexametazonă cu doză scăzută (Pom+Btz+Dex-DS) a fost comparată cu bortezomib și dexametazonă cu doză scăzută (Btz+Dex-DS) într-un studiu de fază III, multicentric, randomizat, în regim deschis (CC-4047-MM-007), la pacienți adulți cu mielom multiplu tratați anterior, la care s-a administrat cel puțin o schemă terapeutică anterioară ce a inclus lenalidomidă și care au prezentat progresia bolii în timpul sau după ultima terapie. Un total de 559 de pacienți au fost înrolați și randomizați în studiu: 281 în grupul de tratament cu Pom+Btz+Dex-DS și 278 în grupul de tratament cu Btz+Dex-DS. 54% dintre pacienți au fost de sex masculin, cu vârsta mediană pentru populația generală de 68 de ani (min, max: 27, 89 ani). Aproximativ 70% dintre pacienți au fost refractari la lenalidomidă (71,2 % în grupul Pom+Btz+Dex-DS, 68,7% în grupul Btz+Dex-DS). Aproximativ 40% dintre pacienți au fost la prima recidivă și la aproximativ 73% dintre pacienți s-a administrat bortezomib ca tratament anterior.

Pacienților din grupul de tratament cu Pom+Btz+Dex-DS li s-a administrat pomalidomidă 4 mg pe cale orală în zilele 1 până la 14 ale fiecărui ciclu de 21 de zile. Bortezomib (1,3 mg/m²/doză) a fost administrat pacienților din ambele grupe de studiu în zilele 1, 4, 8 și 11 ale unui ciclu de 21 de zile pentru Ciclurile 1 până la 8; și în zilele 1 și 8 ale unui ciclu de 21 de zile pentru Ciclurile 9 și ulterior: Dexametazona cu doză scăzută (20 mg/zi [$\leq$ 75 ani] sau 10 mg/zi [$>$ 75 ani]) a fost administrată pacienților din ambele grupe de studiu în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 ale unui ciclu de 21 zile pentru Ciclurile 1 până la 8; și în zilele 1, 2, 8 și 9 ale fiecărui ciclu ulterior de 21 de zile începând cu

Ciclu 9. Dozele au fost reduse și tratamentul a fost întrerupt temporar sau oprit după necesități, pentru gestionarea toxicității (vezi pct. 4.2).

Criteriul principal de eficacitate primară a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) conform evaluării de către Comisia Independentă de Adjudecare a Răspunsului (*Independent Response Adjudication Committee – IRAC*) pe baza criteriilor IMWG, utilizând populația cu intenție de tratament (IdT). După o perioadă mediană de urmărire de 15,9-luni, timpul median de SFPB a fost 11,20 luni (Î95%: 9,66; 13,73) pentru grupul Pom+Btz+Dex-DS. Pentru grupul Btz+Dex-DS, timpul median de SFPB a fost 7,1 luni (Î95%: 5,88; 8,48).

Rezumatul datelor generale privind eficacitatea este prezentat în Tabelul 8, utilizând 26 oct 2017 ca dată de referință a încetării colectării datelor. Curba Kaplan-Meier pentru SFPB pentru populația IdT este prezentată în Figura 1.

Tabelul 8. Rezumatul datelor generale privind eficacitatea

	Pom+Btz+Dex-DS (N = 281)	Btz+Dex-DS (N = 278)
SFPB (luni)		
Timp median ^a (Î95%) ^b	11,20 (9,66; 13,73)	7,10 (5,88; 8,48)
RR ^c (Î95%), valoarea p ^d	0,61 (0,49; 0,77), < 0,0001	
RGR, n (%)	82,2%	50,0%
RCs	9 (3,2)	2 (0,7)
RC	35 (12,5)	9 (3,2)
RPFB	104 (37,0)	40 (14,4)
RP	83 (29,5)	88 (31,7)
Rct (Î95%) ^e , valoarea p ^f	5,02 (3,35; 7,52), < 0,001	
DR (luni)		
Timp median ^a (Î95%) ^b	13,7 (10,94; 18,10)	10,94 (8,11; 14,78)
RR ^c (Î95%)	0,76 (0,56; 1,02)	

Btz = bortezomib; Î = Interval de încredere; RC = Răspuns complet; DR = Durata răspunsului; RR = Raport de risc; Dex-DS = dexametazonă cu doză scăzută; Rct = Raportul cotelor; RGR = Rata generală de răspuns; SFPB = Supraviețuirea fără progresia bolii; POM = pomalidomidă; RP = Răspuns parțial; Rcs = Răspuns complet stringent; RPFB = Răspuns parțial foarte bun.

^a Mediana se bazează pe estimarea Kaplan-Meier.

^b Î95% privind mediana.

^c Pe baza modelului Cox de risc proporțional.

^d Valoarea p se bazează pe testul log-rank stratificat.

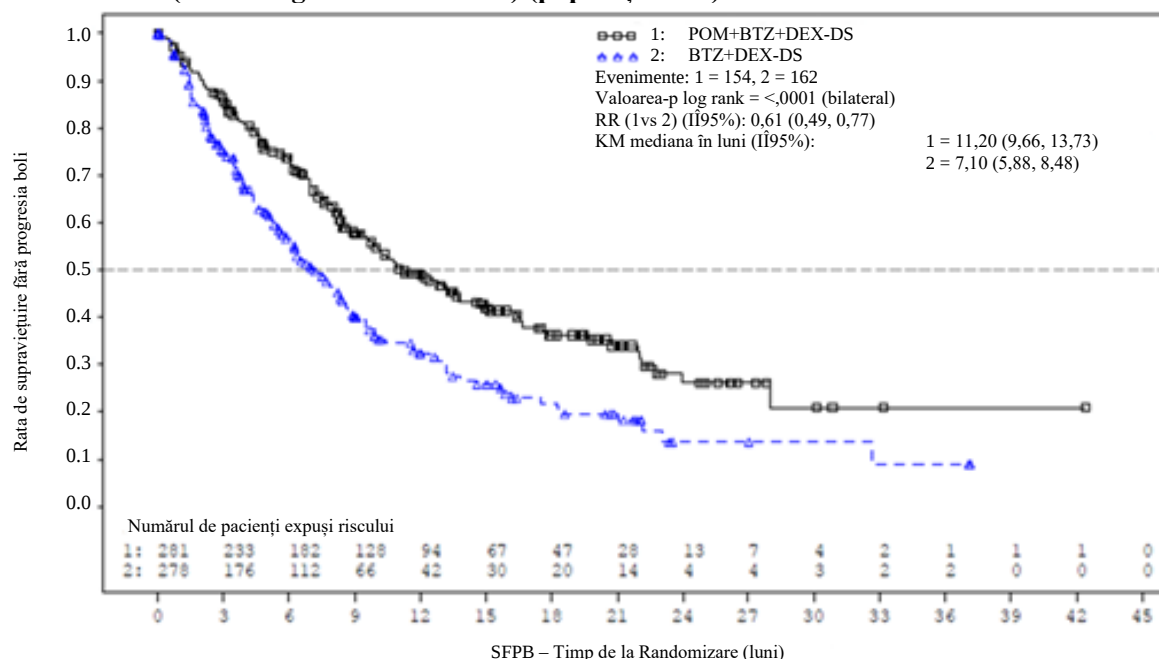
^e Raportul de probabilitate este pentru Pom+Btz+Dex-DS:Btz+Dex-DS.

^f Valoarea p este bazată pe un test CMH stratificat în funcție de vârstă (<= 75 față de > 75), Numărul anterior de scheme terapeutice anti-mielom (1 față de > 1), și valoarea Beta-2 microglobulinei la selecție (< 3,5 mg/l față de ≥ 3,5 mg/l, ≤ 5,5 mg/l față de > 5,5 mg/l).

Durata mediană a tratamentului a fost 8,8 luni (12 cicluri de tratament) pentru grupul Pom+Btz+Dex-DS și 4,9 luni (7 cicluri de tratament) pentru grupul Btz+Dex-DS.

Avantajul SFPB a fost mai pronunțat la pacienții la care s-a administrat o singură linie terapeutică anterioară. La pacienții la care s-a administrat 1 linie terapeutică anti-mielom anterioară, timpul median al SFPB a fost 20,73 luni (Î95%: 15,11; 27,99) pentru grupul Pom + Btz + Dex-DS și 11,63 luni (Î95%: 7,52; 15,74) pentru grupul Btz + Dex-DS. O reducere a riscului de 46% a fost observată la tratamentul Pom + Btz + Dex-DS (RR = 0,54, Î95%: 0,36; 0,82).

Figura 1. Supraviețuirea fără progresia bolii pe baza reviziei IRAC a răspunsului conform criteriilor IMWG (testul Log Rank stratificat) (populația IdT).



Data de referință: 26 oct. 2017

Conform analizei finale pentru Supraviețuirea globală (SG), utilizând 13 mai 2022 ca dată de referință a încetării colectării datelor (perioadă mediană de monitorizare de 64,5 luni), timpul median de SG conform estimărilor Kaplan-Meier a fost 35,6 luni pentru grupul Pom + Btz + Dex-DS și 31,6 luni pentru grupul Btz + Dex-DS; RR = 0,94, Î95%: -0,77, 1,15, cu o rată generală a evenimentelor de 70,0 %. Analiza SG nu a fost ajustată pentru a lua în considerare terapiile administrate ulterior.

Pomalidomidă în asociere cu dexametazonă

Eficacitatea și siguranța pomalidomidei în asociere cu dexametazonă au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic de fază III, multicentric, randomizat, deschis (CC-4047-MM-003), în care tratamentul cu pomalidomidă și dexametazonă în doză scăzută (POM + Dex-DS) a fost comparat cu dexametazonă în doză crescută (Dex-DC), în monoterapie, la pacienți adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, tratați anterior, cărora li s-au administrat cel puțin două scheme de tratament anterioare, incluzând lenalidomidă și bortezomib, și la care s-a demonstrat progresia bolii la ultimul tratament. În studiu au fost înrolați în total 455 pacienți: 302 în grupul de tratament cu POM + Dex-DS și 153 în grupul de tratament cu Dex-DC. Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (59%) și aparțineau rasei albe (79%); vârsta mediană pentru populația generală a fost de 64 ani (min, max: 35, 87 ani).

Pacienților din grupul cu POM + Dex-DS li s-a administrat pomalidomidă 4 mg pe cale orală, în zilele 1 - 21 ale fiecărui ciclu de 28 zile. Dex-DS (40 mg) a fost administrată o dată pe zi, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 zile. Pentru grupul Dex-DC, dexametazonă (40 mg) a fost administrată o dată pe zi în zilele 1-4, 9 - 12 și 17-20 ale unui ciclu de 28 zile. Pacienții cu vârstă > 75 ani au început tratamentul cu dexametazonă 20 mg. Tratamentul a continuat până când pacienții au prezentat progresia bolii.

Criteriul principal de eficacitate primară a fost supraviețuirea fără progresia bolii conform criteriilor Grupului internațional de lucru pentru mielomul multiplu (*International Myeloma Working Group* (IMWG)). Pentru populația cu intenție de tratament (IdT), timpul median de SFPB, verificat de Comitetul independent de decizie și revizie (*Independent Review Adjudication Committee – IRAC*) pe baza criteriilor IMWG, a fost de 15,7 săptămâni (Î95%: 13,0; 20,1) în grupul POM + DEX-DS; rata estimată de supraviețuire în absența evenimentelor la 26 săptămâni a fost de 35,99% ($\pm$ 3,46). În grupul Dex-DC, timpul median de SFPB a fost de 8,0 săptămâni (Î95%: 7,0; 9,0); rata estimată de supraviețuire în absența evenimentelor la 26 săptămâni a fost de 12,15% ($\pm$ 3,63%).

SFPB a fost evaluată la mai multe subgrupuri relevante: sex, rasă, status de performanță ECOG, factori de stratificare (vârstă, populația cu boală, tratamente anterioare împotriva mielomului [2, > 2]), parametrii selectați de semnificație prognostică (concentrația inițială de beta-2 microglobulină, concentrația inițială de albumină, insuficiența renală inițială și riscul citogenetic) și expunerea și răspunsul refractar la alte tratamente anterioare împotriva mielomului. Indiferent de subgrupul evaluat, SFPB a fost în general compatibilă cu cea observată la populația Idt pentru ambele grupe de tratament.

SFPB este prezentată pe scurt în Tabelul 9 pentru populația Idt. Curba Kaplan-Meier pentru SFPB pentru populația IdT este prezentată în Figura 2.

Tabelul 9: Timpul de supraviețuire fără progresia bolii conform reviziei IRAC pe baza criteriilor IMWG (testul Log Rank stratificat) (populația IdT)

	POM+Dex-DS (N = 302)	Dex-DC (N = 153)
Supraviețuire fără progresia bolii (SFPB), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzurați, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Cu progresie a bolii/Decedați, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Timp de supraviețuire fără progresia bolii (săptămâni)		
Median ^a	15,7	8,0
Bilateral Î95% ^b	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Raport de risc (POM+Dex-DS:Dex-DC) bilateral Î95% ^c	0,45 [0,35; 0,59]	
Valoarea-p a testului Log-Rank bilateral ^d	< 0,001	

Observație: Î = Interval de încredere; IRAC = *Independent Review Adjudication Committee* (Comitet independent de decizie și revizie); NE = Nu poate fi estimat.

^a Mediană bazată pe estimarea Kaplan-Meier.

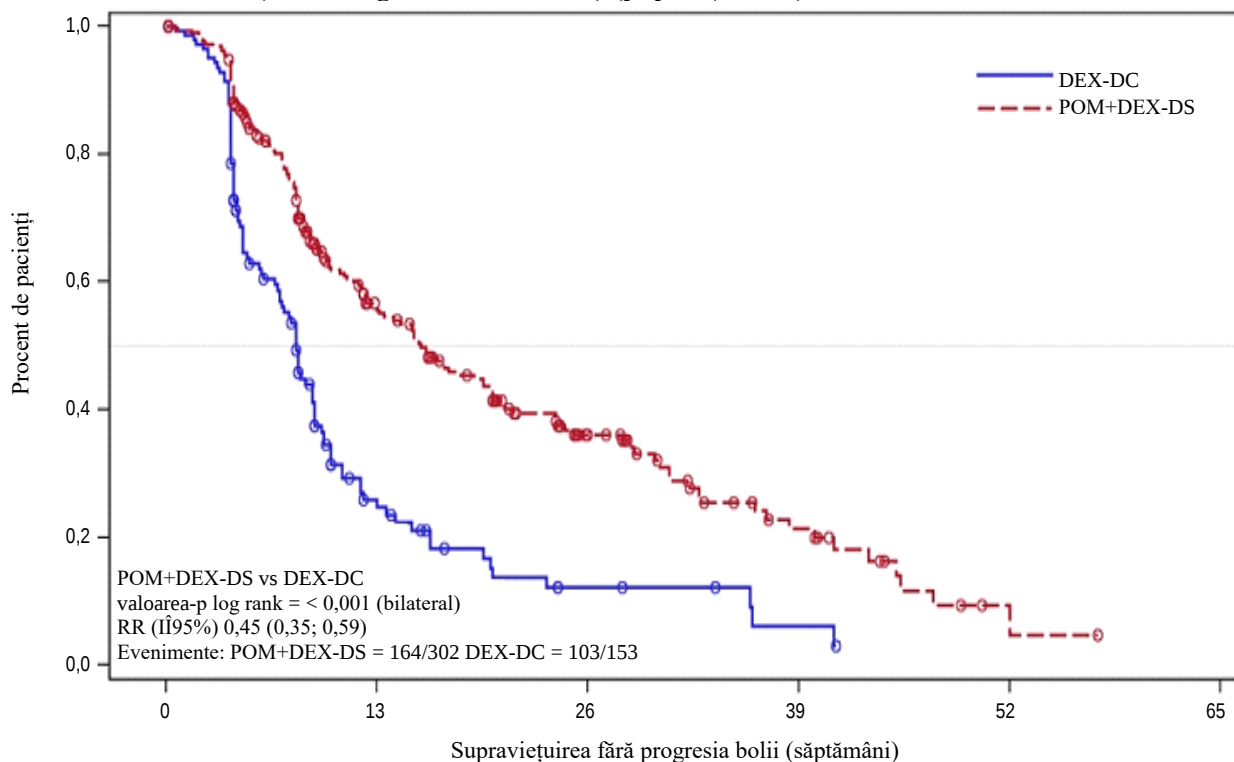
^b interval de încredere 95% privind timpul median de supraviețuire fără progresia bolii.

^c Pe baza modelului Cox de risc proporțional, prin compararea funcțiilor de risc asociate cu grupele de tratament, stratificate în funcție de vârstă (≤ 75 față de > 75), populația cu boală (refractară atât la lenalidomidă cât și la bortezomib față de nerefractară la ambele substanțe active) și numărul anterior al tratamentelor împotriva mielomului (= 2 față de > 2).

^d Valoarea p se bazează pe testul log-rank stratificat, cu aceeași factori de stratificare ca și modelul Cox de mai sus.

Data de referință: 07 Sep 2012

Figura 2. Supraviețuirea fără progresia bolii pe baza reviziei IRAC a răspunsului conform criteriilor IMWG (testul Log Rank stratificat) (populația IdT)



Data de referință: 07 Sep 2012

Supraviețuirea globală a reprezentat criteriul final secundar fundamental al studiului. Un număr total de 226 (74,8%) pacienți cu POM + DEX-DS și 95 (62,1%) pacienți cu Dex-DC erau în viață la data de referință (07 Sep 2012). Timpul median de supraviețuire globală (SG) conform estimărilor Kaplan-Meier nu a fost atins pentru grupul cu POM + DEX-DS, dar se anticipează că este de cel puțin 48 săptămâni, adică limita inferioară a ÎI95%. Timpul median de supraviețuire globală (SG) pentru grupul cu Dex-DC a fost de 34 săptămâni (ÎI95%: 23,4; 39,9). Rata fără evenimente la 1 an a fost de 52,6% ($\pm$ 5,72%) pentru grupul cu POM + DEX-DS și de 28,4% ($\pm$ 7,51%) pentru grupul cu Dex-DC. Diferența privind SG între cele două grupe de tratament a fost semnificativă statistic ($p < 0,001$).

Supraviețuirea globală este prezentată pe scurt în Tabelul 10 pentru populația IdT. Curba Kaplan-Meier pentru SG pentru populația IdT este prezentată în Figura 3.

Pe baza rezultatelor criteriilor finale SFPB și SG Comitetul de monitorizare a datelor, stabilit pentru acest studiu, a recomandat ca studiul să fie finalizat și ca pacienții din grupul Dex-DC să fie transferați în grupul POM + DEX-DS.

Tabelul 10. Supraviețuirea globală: Populația IdT

	Date statistice	POM+Dex-DS (N = 302)	Dex-DC (N = 153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzurați	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Decedați	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Timp de supraviețuire (săptămâni)	Median ^a	NE	34,0
	Bilateral 95% ÎI ^b	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Raport de risc (POM+Dex-DS:Dex-DC) [Bilateral ÎI95% ^c]		0,53[0,37; 0,74]	
Valoarea-p a testului Log-Rank bilateral ^d		< 0,001	

Observație: ÎI = Interval de încredere. NE = Nu poate fi estimat.

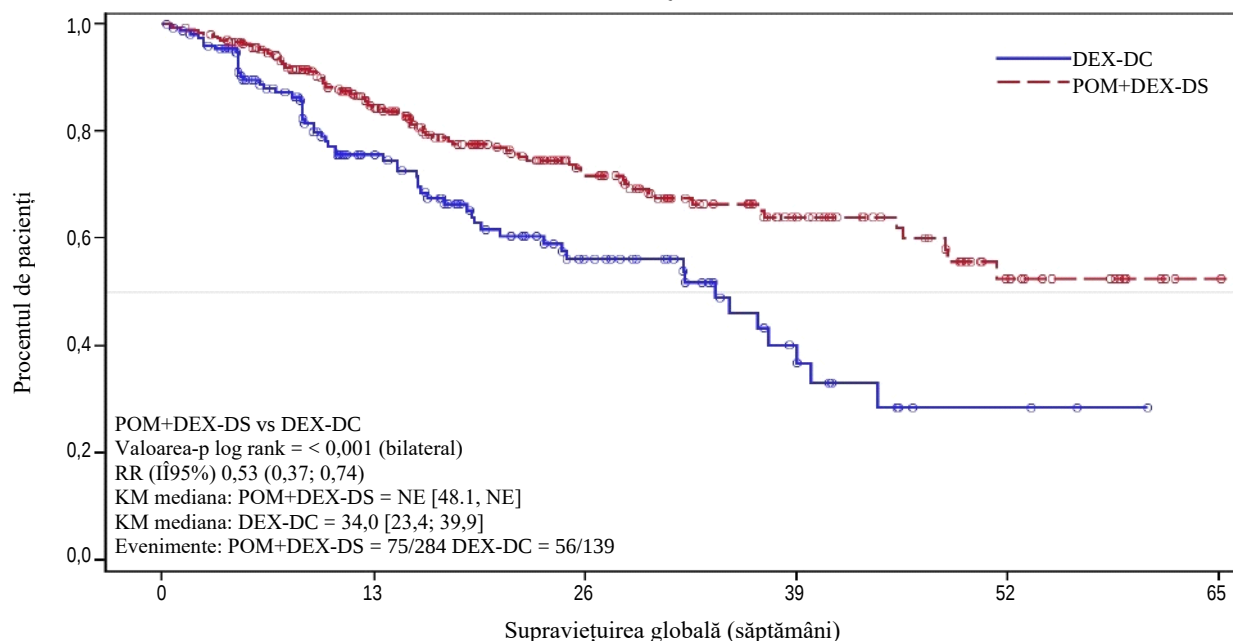
^a Mediana se bazează pe estimarea Kaplan-Meier.

^b Interval de încredere 95% privind timpul median de supraviețuire generală.

^c Pe baza modelului Cox de risc proporțional, prin compararea funcțiilor de risc asociate cu grupele de tratament.

^d Valoarea -p se batează pe testul log-rank nestratificat.
Data de referință: 07 Sep 2012

Figura 3. Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea globală (populația IdT)



Referință: 07 Sep 2012

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu de fază 1, în regim deschis, cu un singur braț și cu creșterea dozei, doza maximă tolerată (DMT) și/sau doza recomandată în fază 2 (DRF2) de pomalidomidă la pacienții copii și adolescenți au fost stabilite la 2,6 mg/m²/zi, pe cale orală, în Ziua 1 până în Ziua 21 a unui ciclu repetat de 28 de zile.

Eficacitatea nu a fost demonstrată în cadrul unui studiu de fază 2, multicentric, deschis, cu grupuri paralele, desfășurat la 52 de pacienți copii și adolescenți tratați cu pomalidomidă, cu vârsta cuprinsă între 4 și 18 ani și cu gliom, meduloblastom, ependimom sau gliom pontin intrinsec difuz (GPID) de grad înalt, recurente sau progresive, a căror localizare primară era în sistemul nervos central (SNC).

În cadrul studiului de fază 2, doi pacienți din grupul cu gliom de grad înalt (N = 19) au obținut răspunsul, conform definiției din protocol; unul dintre acești pacienți a obținut un răspuns parțial (RP) și celălalt pacient a obținut stabilizarea bolii (SB) pe termen lung, ceea ce a dus la un răspuns obiectiv (RO) și o rată SB pe termen lung de 10,5% (ÎÎ 95%: 1,3; 33,1). Un pacient din grupul cu ependimom (N = 9) a obținut SB pe termen lung, ceea ce a dus la RO și o rată SB pe termen lung de 11,1% (ÎÎ 95%: 0,3, 48,2). Nu s-au constatat RO sau SB pe termen lung confirmate la niciunul dintre pacienții evaluabili din grupul cu gliom pontin intrinsec difuz (GPID) (N = 9) sau grupul cu meduloblastom (n = 9). Niciunul dintre cele 4 grupuri paralele evaluate în acest studiu de fază 2 nu a întrunit criteriul final de evaluare primar de răspuns obiectiv sau rată a stabilizării bolii pe termen lung.

Profilul de siguranță general al pomalidomidei la pacienții copii și adolescenți a fost consecvent cu profilul de siguranță cunoscut la adulți. Parametrii farmacocinetici (FC) au fost evaluați în cadrul unei analize de farmacocinetică integrată din studiile de fază 1 și fază 2 și s-a constatat că nu există diferențe semnificative față de cei observați la pacienții adulți (vezi pct. 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Pomalidomida este absorbită atingând concentrația plasmatică maximă ($C_{\max}$) într-un interval cuprins între 2 și 3 ore, iar absorbția este de cel puțin 73% după administrarea unei doze unice orale.

Expunerea sistemică (ASC) a pomalidomidei crește aproximativ linear și proporțional cu creșterea dozei. În urma administrării unor doze repetate, pomalidomida are o rată de acumulare cuprinsă între 27 și 31% pe ASC.

Administrarea concomitentă cu o masă bogată în grăsimi și cu un conținut caloric ridicat încetinește rata absorbției, scăzând $C_{\max}$ plasmatică medie cu aproximativ 27%, dar are efect minim asupra gradului de absorbție globală, rezultând o diminuare de 8% a ASC medii. Prin urmare, pomalidomida poate fi administrată cu sau fără alimente.

Distribuție

La starea de echilibru, pomalidomida are un volum mediu aparent de distribuție (V_d/F) cuprins între 62 și 138 l. La subiecții sănătoși, pomalidomida se distribuie în spermă cu o concentrație de aproximativ 67% din concentrația plasmatică la 4 ore de la administrarea dozei ($T_{\max}$ aproximativ) după 4 zile de la administrarea unei doze de 2 mg o dată pe zi. *In vitro*, legarea enantiomerilor pomalidomidei de proteine în plasma umană este cuprinsă între 12% și 44% și nu depinde de concentrație.

Metabolizare

In vivo, pomalidomida este componenta circulantă majoră (aproximativ 70% din radioactivitatea în plasmă) la subiecții sănătoși cărora li s-a administrat o doză orală unică de pomalidomidă- ^{14}C (2 mg). Nu au existat metaboliți la > 10% față de componenta de origine sau radioactivitatea totală în plasmă.

Căile metabolice principale ale radioactivității excretate sunt hidroxilarea urmată de glucuronidare sau hidroliza. *In vitro*, CYP1A2 și CYP3A4 au fost identificate ca fiind enzimele principale implicate în hidroxilarea pomalidomidei mediată de CYP, cu CYP2C19 și CYP2D6 având contribuții minore suplimentare. *In vitro*, pomalidomida este și un substrat al glicoproteinei P. Administrarea concomitentă a pomalidomidei cu ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4/5 și P-gp, sau cu carbamazepină, un inductor puternic al CYP3A4/5, nu a avut un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la pomalidomidă. Administrarea concomitentă a fluvoxaminei, un inhibitor puternic al CYP1A2, cu pomalidomidă în prezența ketoconazolului a crescut expunerea medie la pomalidomidă cu 107%, cu un interval de încredere 90% [91% - 124%] comparativ cu administrarea de pomalidomidă și ketoconazol. În cadrul unui al doilea studiu, de evaluare a contribuției monoterapiei cu un inhibitor al CYP1A2 la modificările de metabolism, administrarea concomitentă a monoterapiei cu fluvoxamină cu pomalidomidă a crescut expunerea medie la pomalidomidă cu 125%, cu un interval de încredere de 90% [98% - 157%] comparativ cu pomalidomidă în monoterapie. Dacă se administrează inhibitori puternici ai CYP1A2 (de exemplu ciprofloxacina, enoxacina și fluvoxamină) concomitent cu pomalidomidă, doza de pomalidomidă se va reduce cu 50%. Administrarea pomalidomidei la fumători, fiind cunoscut că fumatul de tutun induce izoforma CYP1A2, nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la pomalidomidă, comparativ cu expunerea la pomalidomidă observată la nefumători.

Pe baza datelor *in vitro*, pomalidomida nu este inhibitor sau inductor al izoenzimelor sistemului citocrom P-450 și nu inhibă niciunul dintre transportorii de medicamente care au fost studiați. Nu se preconizează interacțiuni relevante din punct de vedere clinic atunci când pomalidomida este administrată concomitent cu substraturi ale acestor căi metabolice.

Eliminare

Pomalidomida se elimină cu un timp median de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 9,5 ore la subiecții sănătoși și de aproximativ 7,5 ore la pacienții cu mielom multiplu. Pomalidomida are un clearance mediu total în organism (CL/F) de aproximativ 7-10 l/oră.

În urma unei administrări unice orale de pomalidomidă [^{14}C] (2 mg) la subiecți sănătoși, aproximativ 73% și 15% din doza radioactivă se elimină prin urină și, respectiv, materii fecale, cu aproximativ 2% și 8% din carbonul radioactiv dozat eliminat sub formă de pomalidomidă în urină și materii fecale.

Pomalidomida este metabolizată extensiv înaintea excreției, metaboliții rezultanți fiind eliminați în principal prin urină. Cei 3 metaboliți principali în urină (formați prin hidroliză sau hidroxilare cu glucuronidare succesivă) reprezintă aproximativ 23%, 17%, și, respectiv, 12%, din doza în urină.

Metaboliții dependenți de CYP reprezintă aproximativ 43% din radioactivitatea totală eliminată, în timp ce metaboliții hidrolitici independenți de CYP reprezintă aproximativ 25%, iar excreția pomalidomidei sub formă nemodificată reprezintă aproximativ 10% (2% în urină și 8% în materii fecale).

Farmacocinetica (FC) populațională

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale utilizând un model bicompartimentat, subiecții sănătoși și pacienții cu mielom multiplu au prezentat valori comparabile ale clearance-ului aparent (CL/F) și ale volumului central aparent de distribuție (V_2/F). În țesuturile periferice, pomalidomida a fost captată în mod preferențial de tumori, cu valori ale clearance-ului pentru distribuție periferic aparent (Q/F) și ale volumului periferic aparent de distribuție (V_3/F) de 3,7 ori și, respectiv, de 8 ori mai mari decât cele ale subiecților sănătoși.

Copii și adolescenți

După administrarea unei singure doze orale de pomalidomidă la copii și adulți tineri cu tumoră cerebrală primară recurentă sau progresivă, valoarea mediană a $T_{\max}$ a fost de 2 până la 4 ore post-doză și a corespuns cu valorile mediei geometrice a $C_{\max}$ (CV%) de 74,8 (59,4%), 79,2 (51,7%) și 104 (18,3%) ng/ml la niveluri ale dozei de 1,9; 2,6 și, respectiv, 3,4 mg/m². Valorile ASC_{0-24} și $ASC_{0-\infty}$ au urmat tendințe similare, cu o expunere totală încadrată în intervalul de aproximativ 700 până la 800 ore·ng/ml la cele 2 doze mai scăzute și de aproximativ 1200 ore·ng/ml la doza crescută. Estimările timpului de înjumătățire s-au încadrat în intervalul de aproximativ 5 până la 7 ore.

Nu au existat tendințe clare atribuibile stratificării în funcție de vârstă și administrarea de steroizi la DMT.

În ansamblu, datele sugerează că ASC a crescut aproape proporțional cu creșterea dozei de pomalidomidă, în timp ce valoarea $C_{\max}$ a fost, în general, mai puțin decât proporțională.

Farmacocinetica pomalidomidei după administrarea pe cale orală a nivelurilor de doză de 1,9 mg/m²/zi până la 3,4 mg/m²/zi a fost stabilită la 70 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 și 20 de ani, în cadrul unei analize integrate în studiul de fază 1 și studiul de fază 2 privind tumorile cerebrale recurente sau progresive la copii și adolescenți. Profilurile curbei concentrației în timp a pomalidomidei au fost descrise în mod adecvat printr-un model FC compartimentat cu absorbția și eliminarea de prim grad. Pomalidomida a prezentat o FC liniară și independentă de timp, cu variabilitate moderată. Valorile obișnuite ale CL/F, V_c/F , K_a , latenței pomalidomidei au fost de 3,94 l/oră, 43,0 l, 1,45 ore⁻¹ și, respectiv, 0,454 ore. Timpul de înjumătățire terminal prin eliminare pentru pomalidomidă a fost de 7,33 ore. Cu excepția suprafeței corporale, niciuna dintre covariabilele testate, inclusiv vârsta și sexul, nu a afectat farmacocinetica pomalidomidei. Deși suprafața corporală a fost identificată drept o covariabilă semnificativă statistic a valorilor CL/F și V_c/F ale pomalidomidei, impactul suprafeței corporale asupra parametrilor de expunere a fost considerat irelevant din punct de vedere clinic.

În general, nu există nicio diferență semnificativă între farmacocinetica pomalidomidei la pacienții copii și la cei adulți.

Pacienți vârstnici

Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale la subiecți sănătoși și la pacienți cu mielom multiplu, nu s-a observat nicio influență semnificativă a vârstei (19-83 ani) asupra clearance-ului oral al pomalidomidei. În studiile clinice, nicio ajustare a dozei nu a fost necesară la pacienții vârstnici (> 65 ani) expuși la pomalidomidă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Analizele farmacocinetice populaționale au evidențiat că parametrii farmacocinetici ai pomalidomidei nu au fost afectați în mod remarcabil la pacienții cu insuficiență renală (definit în funcție de clearance-ul creatininei sau rata de filtrare glomerulară estimată [RFG_e]), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (ClCr $\geq$ 60 ml/minut). Expunerea la pomalidomidă conform ASC normalizată medie a fost de 98,2%, cu un interval de încredere de 90% [77,4% până la 120,6%], la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG_e $\geq$ 30 până la $\leq$ 45 ml/minut/1,73 m²), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Expunerea la pomalidomidă conform ASC normalizată medie a fost de 100,2%, cu un interval de încredere de 90% [79,7% până la 127,0%], la pacienții cu insuficiență renală severă care nu necesită dializă (ClCr < 30 sau RFG_e < 30 ml/minut/1,73 m²), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Expunerea la pomalidomidă conform ASC normalizată medie a crescut cu 35,8%, cu un IÎ 90% [7,5% până la 70,0%], la pacienții cu insuficiență renală severă care necesită dializă (ClCr < 30 care necesită dializă), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Modificările medii ale expunerii la pomalidomidă în fiecare dintre aceste grupuri cu insuficiență renală nu sunt de o magnitudine care necesită ajustări ale dozei.

Insuficiență hepatică

Parametrii farmacocinetici au înregistrat modificări modeste la pacienții cu insuficiență hepatică (definită conform criteriilor Child-Pugh) comparativ cu subiecții sănătoși. Expunerea medie la pomalidomidă a crescut cu 51%, cu un interval de încredere de 90% [9%-10%] la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, comparativ cu subiecții sănătoși. Expunerea medie la pomalidomidă a crescut cu 58%, cu un interval de încredere de 90% [13% - 119%] la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, comparativ cu subiecții sănătoși. Expunerea medie la pomalidomidă a crescut cu 72%, cu un interval de încredere de 90% [24% - 138%] la pacienții cu insuficiență hepatică severă, comparativ cu subiecții sănătoși. Creșterile medii ale expunerii la pomalidomidă în fiecare dintre aceste grupuri cu insuficiență hepatică nu au o magnitudine care să necesite ajustări ale schemei de administrare sau ale dozei (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii de toxicologie la administrarea de doze repetate

La șobolani, administrarea de lungă durată a pomalidomidei în doze de 50 mg/kg și zi, 250 mg/kg și zi și 1000 mg/kg și zi timp de 6 luni a fost bine tolerată. Nu s-au observat efecte adverse până la doza de 1000 mg/kg și zi (un raport de expunere de 175 ori mai mare față de doza clinică de 4 mg).

La maimuțe, pomalidomida a fost evaluată în studii cu doze repetate cu durată de până la 9 luni. În aceste studii, maimuțele au prezentat o sensibilitate mai mare la efectele pomalidomidei comparativ cu șobolani. Efectele toxice primare observate la maimuțe au fost asociate cu sistemele hematopoietic/limforeticar. Într-un studiu cu durată de 9 luni efectuat la maimuțe cu doze de 0,05 mg/kg și zi, 0,1 mg/kg și zi și 1 mg/kg și zi, s-a observat morbiditate și s-a practicat eutanasiere precoce la 6 animale, la doza de 1 mg/kg și zi, acestea fiind atribuite efectelor imunosupresoare (infecție stafilococică, număr scăzut de limfocite în sângele periferic, inflamația cronică a intestinului gros, depleție limfoidă histologică și hipocelularitate a măduvei osoase) la expuneri crescute la pomalidomidă (raport de expunere de 15 ori mai mare față de doza clinică de 4 mg). Aceste efecte

imunosupresoare au dus la eutanasierea precoce a 4 maimuțe datorită stării de sănătate deficitare (scaune apoase, scăderea apetenței față de alimente și scădere ponderală); evaluarea histopatologică a acestor animale a evidențiat inflamația cronică a intestinului gros și atrofia viloză a intestinului subțire. Infecția stafilococică a fost observată la 4 maimuțe; 3 dintre aceste animale au răspuns la tratamentul antibiotic și 1 animal a murit în absența tratamentului. În plus, date compatibile cu leucemia mieloidă acută au dus la aplicarea eutanasierii la 1 maimuță; observațiile clinice, patologia clinică și/sau alterările măduvei osoase observate la aceste animale au confirmat imunosupresia. Proliferarea minimă sau ușoară a ductului biliar asociată cu creșteri ale FAL și GGT au fost de asemenea observate la doze de 1 mg/kg și zi. Evaluarea recuperării animalelor a indicat că toate datele legate de tratament au fost reversibile după 8 săptămâni de la oprirea tratamentului, cu excepția proliferării ductelor biliare intrahepatice, observată la 1 animal în grupul cu doză de 1 mg/kg și zi. Doza la care nu s-a observat nicio reacție adversă (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) a fost de 0,1 mg/kg și zi (raport de expunere de 0,5 mai mare comparativ cu doza clinică de 4 mg).

Genotoxicitate/carcinogenicitate

Pomalidomida nu a fost mutagenă în testele privind mutațiile la bacterii și mamifere și nu a determinat aberații cromozomiale în limfocitele din sângele uman periferic sau formare de micronuclei în eritrocitele policromatice în măduva osoasă la șobolani cărora li s-au administrat doze de până la 2000 mg/kg și zi. Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate.

Fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce

Într-un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce la șobolani, pomalidomida a fost administrată la masculi și femele în doze de 25 mg/kg și zi, 250 mg/kg și zi și 1000 mg/kg și zi. Examinarea intrauterină în ziua 13 de gestație a demonstrat o scădere a numărului de embrioni viabili și o creștere a numărului de avorturi post-implantare la toate nivelurile de doză. Prin urmare, doza NOAEL pentru aceste efecte observate a fost < 25 mg/kg și zi (ASC_{24ore} a fost de 39960 ng•oră/ml (nanogram•oră/mililitru) la doza minimă testată și raportul de expunere a fost de 99 de ori mai mare față de doza clinică de 4 mg). Când masculii cărora li s-a administrat tratament în acest studiu au fost împerecheați cu femele la care nu s-a administrat tratament, toți parametrii uterini au fost comparabili cu cei din grupul de control. Pe baza acestor rezultate, efectele observate au fost atribuite tratamentului la femele.

Dezvoltarea embriofetală

Pomalidomida s-a dovedit a fi teratogenă atât la șobolani cât și la iepuri, când s-a administrat în perioada de organogeneză majoră. În studiul privind toxicitatea asupra dezvoltării embriofetale, malformațiile legate de absența vezicii urinare, absența glandei tiroide și fuziunea sau deviațiile elementelor vertebrale lombare și toracice (arcuri centrale și/sau neurale) au fost observate la toate nivelurile de doză (25 mg/kg și zi, 250 mg/kg și zi și 1000 mg/kg și zi).

În acest studiu nu s-a observat toxicitate maternă. Prin urmare NOAEL matern a fost de 1000 mg/kg și zi, iar NOAEL în ceea ce privește toxicitatea asupra dezvoltării a fost < 25 mg/kg și zi (ASC_{24h} a fost de 34340 ng•oră/ml în ziua 17 de gestație la doza minimă testată, iar raportul de expunere a fost de 85 de ori mai mare față de doza clinică de 4 mg). La șobolani, pomalidomida în doze cuprinse între 10 mg/kg și 250 mg/kg a determinat malformații ale dezvoltării embriofetale. Creșterea anomaliilor cardiace a fost observată la toate dozele, cu creșteri semnificative la 250 mg/kg și zi. La 100 mg/kg și zi și 250 mg/kg și zi au existat creșteri ușoare ale numărului avorturilor post-implantare și scăderi ușoare ale greutateii corporale fetale. La 250 mg/kg și zi, malformațiile fetale au inclus anomalii ale membrilor (labe anterioare și/sau posterioare flectate și/sau rotate, deget detașat sau absent) și malformații scheletice asociate (metacarp neosificat, falange și metacarp nealiniate, deget absent, falange neosificate și tibie neosificată sau încurbată); dilatarea moderată a ventriculului lateral cerebral; poziționarea anormală a arterei subclaviculare drepte; lob pulmonar intermediar absent; rinichi în poziție joasă, morfologie hepatică modificată; pelvis incomplet osificat sau neosificat; o medie crescută a coastelor toracice supranumerare și o medie redusă a oaselor tarsiene osificate. La doze de 100 mg/kg și zi și 250 mg/kg și zi s-au observat o scădere ușoară a creșterii ponderale

materne, o scădere semnificativă a valorilor trigliceridelor și o scădere semnificativă a greutateii absolute și relative a splinei. NOAEL matern a fost de 10 mg/kg și zi, iar NOAEL privind dezvoltarea a fost de < 10 mg/kg și zi (ASC_{24ore} a fost de 418 ng•oră/ml în ziua 19 de gestație la doza minimă testată, similară cu cea obținută la doza clinică de 4 mg).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Manitol (E421)
Amidon, pregelatinizat
Stearil fumarat de sodiu

Învelișul capsulei

Imnovid 1 mg capsule
Gelatină
Dioxid de titan (E 171)
Indigotină (E 132)
Oxid galben de fer (E 172)
Cerneală de culoare albă și neagră

Imnovid 2 mg capsule
Gelatină
Dioxid de titan (E 171)
Indigotină (E 132)
Oxid galben de fer (E 172)
Eritrozină (E 127)
Cerneală de culoare albă

Imnovid 3 mg capsule
Gelatină
Dioxid de titan (E 171)
Indigotină (E 132)
Oxid galben de fer (E 172)
Cerneală de culoare albă

Imnovid 4 mg capsule
Gelatină
Dioxid de titan (E 171)
Indigotină (E 132)
Albastru brilliant FCF (E 133)
Cerneală de culoare albă

Cerneală pentru inscripționare

Cerneală de culoare albă (Imnovid capsule, toate concentrațiile)
Shellac
Dioxid de titan (E 171)
Simeticonă
Propilenglicol (E 1520)
Hidroxid de amoniu (E 527);

Cerneală de culoare neagră (Imnovid 1 mg capsule)

Shellac

Oxid negru de fier (E 172)

Propilenglicol (E 1520)

Hidroxid de amoniu (E 527)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Capsulele sunt ambalate în blistere din clorură de polivinil (PVC) / policlortrifluoretilenă (PCTFE) cu folie perforată din aluminiu.

Mărimea ambalajului este de 14 sau 21 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Capsulele nu trebuie deschise sau zdrobite. Dacă pulberea de pomalidomidă vine în contact cu pielea, aceasta trebuie spălată imediat și complet cu apă și săpun. Dacă pomalidomida vine în contact cu membranele mucoase, acestea trebuie spălate bine cu apă.

Profesioniștii din domeniul sănătății și persoanele care au grijă de pacienți trebuie să poarte mănuși de unică folosință la manipularea blisterului sau capsulei. Mănușile trebuie scoase apoi cu grijă, pentru a preveni expunerea pielii, plasate într-o pungă sigilabilă din plastic polietilenic și eliminate în conformitate cu cerințele locale. Măinile trebuie spălate apoi bine, cu săpun și apă. Femeile gravide sau care suspectează că ar putea fi gravide nu trebuie să manipuleze blisterul sau capsula (vezi pct. 4.4).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Medicamentele neutilizate trebuie restituite farmacistului la sfârșitul tratamentului.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Imnovid 1 mg capsule

EU/1/13/850/001

EU/1/13/850/005

Imnovid 2 mg capsule

EU/1/13/850/002

EU/1/13/850/006

Imnovid 3 mg capsule

EU/1/13/850/003

EU/1/13/850/007

Imnovid 4 mg capsule

EU/1/13/850/004

EU/1/13/850/008

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 05 august 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 aprilie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Olanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

1. DAPP trebuie să adopte, de comun acord cu Autoritățile Naționale Competente, detaliile unui program de acces controlat și trebuie să implementeze acest program la nivel național, pentru a se asigura că:
 - Înainte de punerea pe piață a medicamentului, toți medicii care intenționează să prescrie Imnovid, precum și toți farmaciștii care pot elibera Imnovid vor primi o comunicare directă, adresată profesioniștilor din domeniul sănătății, descris în continuare.
 - Înainte de prescriere (de eliberare, dacă acest lucru este posibil, în funcție de decizia Autorității Naționale Competente), toți profesioniștii din domeniul sănătății care intenționează să prescrie (și să elibereze) Imnovid vor primi un pachet educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății, care include următoarele elemente:
 - o Broșura educativă pentru profesioniștii din domeniul sănătății
 - o Broșurile educative pentru pacienți
 - o Carnetul pacientului

- Formularele pentru conștientizarea riscurilor
 - Informații privind unde poate fi găsit cel mai recent Rezumat al caracteristicilor produsului (RCP)
2. DAPP trebuie să implementeze un program de prevenire a sarcinii (PPS) în fiecare stat membru. Detaliile PPS trebuie adoptate de comun acord cu Autoritățile Naționale Competente ale fiecărui stat membru, iar programul trebuie pus în aplicare înainte de punerea pe piață a medicamentului.
 3. DAPP trebuie să stabilească, de comun acord cu Autoritatea Națională Competentă a fiecărui stat membru, înainte de punerea pe piață a medicamentului, textul final al comunicării directe adresat profesioniștilor din domeniul sănătății, precum și conținutul Pachetului educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății, și trebuie să se asigure că aceste documente conțin elementele cheie descrise în continuare.
 4. DAPP trebuie să aprobe implementarea programului de acces controlat în fiecare stat membru.

Elementele cheie care trebuie incluse

Comunicările directe adresate profesioniștilor din domeniul sănătății (înaintea punerii pe piață)

Comunicarea directă adresată profesioniștilor din domeniul sănătății trebuie să includă două componente:

- Un text principal, aprobat de către Comitetul pentru medicamentele de uz uman (CHMP)
- Cerințele naționale specifice, stabilite de comun acord cu Autoritatea Națională Competentă, cu privire la:
 - Distribuția medicamentului
 - Procedurile pentru asigurarea luării tuturor măsurilor adecvate înainte de eliberarea Imnovid

Pachetul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Pachetul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să conțină următoarele elemente:

Broșura educativă pentru profesioniștii din domeniul sănătății

- O scurtă introducere despre pomalidomidă
- Durata maximă a tratamentului prescris
 - 4 săptămâni pentru femeile aflate la vârsta fertilă
 - 12 săptămâni pentru bărbați și femeile care nu se află la vârsta fertilă
- Necesitatea de a evita expunerea fetală datorită teratogenității pomalidomidei la animale și efectului teratogen prevăzut al pomalidomidei la om
- Îndrumări privind manipularea blisterului sau capsulei de Imnovid pentru profesioniștii din domeniul sănătății și persoanele care au grijă de pacienți
- Obligațiile profesioniștilor din domeniul sănătății care intenționează să prescrie sau să elibereze Imnovid
 - Necesitatea de a furniza recomandări complete și consiliere pentru pacienți
 - Faptul că pacienții trebuie să fie capabili să respecte cerințele privind utilizarea Imnovid în siguranță
 - Necesitatea de a furniza pacienților broșura educativă corespunzătoare, carnetul pacientului și/sau un instrument echivalent
- Recomandări privind siguranța, aplicabile în cazul tuturor pacienților
 - Descrierea și abordarea terapeutică în caz de trombocitopenie, inclusiv ratele de incidență din studiile clinice
 - Descrierea și abordarea terapeutică în cazul insuficienței cardiace
 - Cerințele naționale specifice privind eliberarea pomalidomidei pe baza prescripției medicale
 - Mențiunea că eventualele capsule neutilizate trebuie returnate farmacistului la încheierea tratamentului
 - Mențiunea că pacientul nu trebuie să doneze sânge pe durata tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor dozei) și timp de cel puțin 7 zile după încheierea tratamentului cu Imnovid

- Descrierea PPS și clasificarea pacienților în funcție de sex și de potențialul reproductiv
 - Algoritmul pentru implementarea PPS
 - Criteriile de definire a femeilor aflate la vârsta fertilă și măsurile care trebuie luate de către medicul prescriptor în caz de incertitudine
- Recomandări privind siguranța aplicabile în cazul femeilor aflate la vârsta fertilă
 - Necesitatea de a evita expunerea fetală
 - Descrierea PPS
 - Necesitatea de a utiliza metode contraceptive eficace (inclusiv în cazul femeilor cu amenoree) și definirea acestor metode eficace
 - Dacă trebuie să schimbe sau să oprească utilizarea metodei sale contraceptive, pacienta trebuie să informeze:
 - Medicul care prescrie metoda contraceptivă cu privire la faptul că utilizează pomalidomidă
 - Medicul care prescrie pomalidomidă cu privire la faptul că a încetat să utilizeze sau a schimbat metoda contraceptivă
 - Informații referitoare la testele de sarcină
 - Recomandări privind testele de sarcină adecvate
 - Înainte de inițierea tratamentului
 - În timpul tratamentului, în funcție de metoda contraceptivă
 - După încheierea tratamentului
 - Necesitatea de a opri imediat tratamentul cu Imnovid în cazul în care se suspicionează o sarcină
 - Necesitatea de a informa imediat medicul curant în cazul în care se suspicionează o sarcină
- Recomandări privind siguranța aplicabile în cazul pacienților de sex masculin
 - Necesitatea de a evita expunerea fetală
 - Necesitatea de a utiliza prezervative, dacă partenera sexuală este gravidă sau se află la vârsta fertilă și nu folosește metode contraceptive eficace (chiar dacă pacientul este vasectomizat)
 - În timpul tratamentului cu Imnovid
 - Timp de cel puțin 7 zile după administrarea ultimei doze
 - Interdicția de a dona spermă sau spermatozoizi în timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor dozei) și timp de cel puțin 7 zile după încheierea tratamentului cu Imnovid
 - Dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce pacientul urmează tratamentul cu Imnovid sau la scurt timp după încheierea tratamentului cu Imnovid, pacientul trebuie să-și informeze imediat medicul curant
- Cerințele în cazul în care survine o sarcină
 - Instrucțiuni de a opri imediat tratamentul cu Imnovid în cazul în care se suspicionează o sarcină la pacienți de sex feminin
 - Necesitatea de a oferi pacientei trimitere la un medic specialist sau cu experiență în teratologie și în diagnosticarea acesteia, pentru evaluare și recomandări
 - Detaliile persoanei de contact la nivel local pentru raportarea imediată a oricărei sarcini suspionate
- Detaliile persoanei de contact la nivel local în vederea raportării evenimentelor adverse

Broșuri educative pentru pacienți

Broșurile educative pentru pacienți trebuie să fie de trei tipuri:

- Broșură pentru femeile aflate la vârsta fertilă și partenerii acestora
- Broșură pentru femeile care nu se află la vârsta fertilă
- Broșură pentru pacienții de sex masculin

Toate broșurile educative pentru pacienți trebuie să conțină următoarele elemente:

- Pomalidomida are efect teratogen la animale și se prevede un efect teratogen la om

- Pomalidomida poate provoca trombocitopenie și, de aceea, este necesară efectuarea unor analize de sânge la intervale regulate
- Descrierea carnetului pacientului și a necesității acestuia
- Instrucțiuni privind manipularea Imnovid pentru pacienți, persoanele care îi îngrijesc și membrii familiei
- Cerințele naționale specifice sau alte cerințe privind eliberarea Imnovid pe bază de prescripție medicală
- Pacientul nu trebuie să dea Imnovid altor persoane
- Pacientul nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperii dozelor) și timp de cel puțin 7 zile după încheierea tratamentului cu Imnovid
- Pacientul trebuie să-și informeze medicul privind apariția oricărui eveniment advers
- Eventualele capsule neutilizate trebuie returnate farmacistului la încheierea tratamentului

Următoarele informații trebuie, de asemenea, să figureze în broșurile corespunzătoare:

Broșura pentru femeile aflate la vârstă fertilă

- Necesitatea de a evita expunerea fetală
- Descrierea PPS
- Necesitatea de a utiliza metode contraceptive eficiente și definirea acestor metode eficiente
- Dacă trebuie să schimbe sau să oprească utilizarea metodei sale contraceptive, pacienta trebuie să informeze:
 - o Medicul care prescrie metoda contraceptivă cu privire la faptul că utilizează pomalidomidă
 - o Medicul care prescrie pomalidomidă cu privire la faptul că a încetat să utilizeze sau a schimbat metoda contraceptivă
- Informații referitoare la testele de sarcină
 - o Înainte de inițierea tratamentului
 - o În timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor dozei), cel puțin din 4 în 4 săptămâni, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată
 - o După încheierea tratamentului
- Necesitatea de a întrerupe imediat tratamentul cu Imnovid în cazul în care se suspicionează o sarcină
- Necesitatea de a contacta imediat medicul curant în cazul în care se suspicionează o sarcină

Broșura pentru pacienții de sex masculin

- Necesitatea de a evita expunerea fetală
- Necesitatea de a utiliza prezervative, dacă partenera sexuală este gravidă sau se află la vârstă fertilă și nu folosește metode contraceptive eficiente (chiar dacă pacientul este vasectomizat)
 - o În timpul tratamentului cu Imnovid (inclusiv în timpul întreruperilor dozei)
 - o Timp de cel puțin 7 zile după administrarea ultimei doze
- Dacă partenera sa rămâne gravidă, pacientul trebuie să-și informeze imediat medicul curant
- Interdicția de a dona spermă sau spermatozoizi în timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor dozei) și timp de cel puțin 7 zile după încheierea tratamentului cu Imnovid

Carnetul pacientului sau un instrument echivalent

Carnetul pacientului trebuie să conțină următoarele elemente:

- Verificarea că a avut loc consilierea adecvată
- Informații referitoare la potențialul reproductiv
- O casetă de bifare (sau ceva similar) pe care medicul o bifează pentru a confirma că pacientul folosește metode contraceptive eficiente (în cazul unei femei aflate la vârstă fertilă)
- Datele la care au fost efectuate testele de sarcină și rezultatele acestora

Formulare pentru conștientizarea riscurilor

Trebuie să existe 3 tipuri de formulare pentru conștientizarea riscurilor:

- Femei aflate la vârsta fertilă
- Femei care nu se află la vârsta fertilă
- Pacienții de sex masculin

Toate formularele pentru conștientizarea riscurilor trebuie să cuprindă următoarele elemente:

- avertizarea pentru medicamente teratogene
- faptul că pacienții primesc consiliere adecvată înainte de începerea tratamentului
- afirmarea înțelegerii de către pacient a riscului pomalidomidei și a măsurilor PPS
- data consilierii
- detaliile pacientului, semnătura și data
- detaliile medicului care a prescris medicamentul, semnătura și data
- scopul acestui document așa cum este indicat în PPS: „Scopul formularului pentru conștientizarea riscurilor este pentru protejarea pacienților și a oricăror eventuali fetești, prin asigurarea că pacienții sunt complet informați și înțeleg riscul teratogenității și a altor reacții adverse asociate cu folosirea pomalidomidei. Acesta nu este un contract și nu scutește pe nimeni de responsabilitățile care îi revin cu privire la folosirea sigură a medicamentului și la prevenirea expunerii fătului.”

Formularele pentru conștientizarea riscurilor, pentru femeile aflate la vârsta fertilă, trebuie să includă, de asemenea:

- Confirmarea că medicul a discutat despre următoarele:
 - necesitatea de a evita expunerea fătului
 - dacă este gravidă sau intenționează să rămână gravidă, nu trebuie să utilizeze pomalidomidă
 - pacienta înțelege necesitatea de a evita utilizarea pomalidomidei în timpul sarcinii și de a aplica măsuri contraceptive eficiente, în mod continuu, începând cu cel puțin 4 săptămâni înainte de începerea tratamentului, pe toată durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după încheierea tratamentului
 - dacă trebuie să schimbe sau să oprească utilizarea metodei sale contraceptive, pacienta trebuie să informeze:
 - medicul care prescrie metoda contraceptivă cu privire la faptul că utilizează Imnovid
 - medicul care prescrie Imnovid cu privire la faptul că a încetat să utilizeze sau a schimbat metoda contraceptivă
 - necesitatea efectuării unor teste de sarcină înainte de tratament, cel puțin la fiecare 4 săptămâni în timpul tratamentului, precum și după tratament
 - necesitatea de a opri imediat tratamentul cu Imnovid în cazul în care se suspicionează o sarcină
 - necesitatea de a contacta imediat medicul curant în cazul în care se suspicionează o sarcină
 - interdicția de a furniza medicamentul de tratament altei persoane
 - interdicția de a dona sânge în timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor dozei) și timp de cel puțin 7 zile după încetarea tratamentului cu Imnovid
 - capsulele neutilizate trebuie returnate farmacistului la încheierea tratamentului

Formularele pentru conștientizarea riscurilor pentru femeile care nu se află la vârsta fertilă, trebuie să includă, de asemenea:

- Confirmarea că medicul a discutat despre următoarele:
 - interdicția de a furniza medicamentul de tratament altei persoane
 - interdicția de a dona sânge în timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor dozei) și timp de cel puțin 7 zile după încetarea tratamentului cu Imnovid
 - capsulele neutilizate trebuie returnate farmacistului la încheierea tratamentului

Formularele pentru conștientizarea riscurilor, pentru pacienții de sex masculin, trebuie să includă de asemenea:

- Confirmarea că medicul a discutat despre următoarele:
 - necesitatea de a evita expunerea fătului
 - faptul că pomalidomida este depistată în spermă și necesitatea de a utiliza prezervative dacă partenera sexuală este gravidă sau se află la vârsta fertilă și nu folosește metode contraceptive eficiente (chiar dacă pacientul este vasectomizat)
 - dacă partenera sa rămâne gravidă, pacientul trebuie să își informeze imediat medicul curant și să utilizeze întotdeauna un prezervativ
 - interdicția de a furniza medicamentul de tratament altei persoane
 - faptul că nu trebuie să doneze sânge sau spermă în timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor dozei) și timp de cel puțin 7 zile după încheierea tratamentului cu Imnovid
 - capsulele neutilizate trebuie returnate farmacistului la încheierea tratamentului

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imnovid 1 mg capsule

pomalidomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 1 mg de pomalidomidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 capsule.

21 capsule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Codul QR trebuie să fie inclus

www.imnovid-eu-pil.com

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

ATENȚIONARE: Risc de malformații congenitale severe. Nu se utilizează în timpul sarcinii sau alăptării.

Trebuie să urmați Programul de prevenire a sarcinii pentru Innovid.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Medicamentele neutilizate trebuie înapoiate farmacistului.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/850/005 (Mărime de ambalaj a 14 capsule)
EU/1/13/850/001 (Mărime de ambalaj a 21 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imnovid 1 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imnovid 1 mg capsule

pomalidomidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imnovid 2 mg capsule

pomalidomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 2 mg de pomalidomidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 capsule.

21 capsule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Codul QR trebuie să fie inclus

www.imnovid-eu-pil.com

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

ATENȚIONARE: Risc de malformații congenitale severe. Nu se utilizează în timpul sarcinii sau alăptării.

Trebuie să urmați Programul de prevenire a sarcinii pentru Innovid.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Medicamentele neutilizate trebuie înapoiate farmacistului.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/850/006 (Mărime de ambalaj a 14 capsule)
EU/1/13/850/002 (Mărime de ambalaj a 21 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imnovid 2 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imnovid 2 mg capsule

pomalidomidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imnovid 3 mg capsule

pomalidomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 3 mg de pomalidomidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 capsule.

21 capsule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Codul QR trebuie să fie inclus

www.imnovid-eu-pil.com

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

ATENȚIONARE: Risc de malformații congenitale severe. Nu se utilizează în timpul sarcinii sau alăptării.

Trebuie să urmați Programul de prevenire a sarcinii pentru Innovid.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Medicamentele neutilizate trebuie înapoiate farmacistului.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/850/007 (Mărime de ambalaj a 14 capsule)
EU/1/13/850/003 (Mărime de ambalaj a 21 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imnovid 3 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imnovid 3 mg capsule

pomalidomidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imnovid 4 mg capsule

pomalidomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 4 mg de pomalidomidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 capsule.

21 capsule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Codul QR trebuie să fie inclus

www.imnovid-eu-pil.com

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

ATENȚIONARE: Risc de malformații congenitale severe. Nu se utilizează în timpul sarcinii sau alăptării.

Trebuie să urmați Programul de prevenire a sarcinii pentru Innovid.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Medicamentele neutilizate trebuie înapoiate farmacistului.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/850/008 (Mărime de ambalaj a 14 capsule)
EU/1/13/850/004 (Mărime de ambalaj a 21 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imnovid 4 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imnovid 4 mg capsule

pomalidomidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Imnovid 1 mg capsule
Imnovid 2 mg capsule
Imnovid 3 mg capsule
Imnovid 4 mg capsule
pomalidomidă

Se anticipează că Imnovid provoacă malformații congenitale severe care pot duce la decesul fătului.

- Nu luați acest medicament dacă sunteți gravidă sau ați putea rămâne gravidă.
- Trebuie să urmați sfaturile privind contracepția descrise în acest prospect.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Imnovid și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Imnovid
3. Cum să luați Imnovid
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Imnovid
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Imnovid și pentru ce se utilizează

Ce este Imnovid

Imnovid conține substanța activă „pomalidomidă”. Acest medicament este înrudit cu talidomida și aparține unei clase de medicamente care influențează sistemul imunitar (sistemele naturale de apărare ale organismului).

Pentru ce se utilizează Imnovid

Imnovid este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu un tip de cancer numit „mielom multiplu”.

Imnovid este utilizat în asociere cu:

- **două alte medicamente** – numite „bortezomib” (un tip de medicament chimioterapic) și „dexametazonă” (un medicament antiinflamator) la persoanele care au urmat cel puțin un alt tratament, inclusiv cu lenalidomidă.

Sau

- **un alt medicament** – numit „dexametazonă” – la persoanele la care mielomul s-a agravat, în pofida faptului că au primit deja cel puțin două alte tipuri de tratamente, inclusiv medicamentele lenalidomidă și bortezomib.

Ce este mielomul multiplu

Mielomul multiplu este un tip de cancer care afectează un anumit tip de globule albe sanguine (numite „plasmocite”). Aceste celule se dezvoltă fără control și se acumulează în măduva osoasă. Acest lucru duce la afectarea oaselor și rinichilor.

În general, nu există vindecare pentru mielomul multiplu. Cu toate acestea, tratamentul poate reduce semnele și simptomele de boală sau le poate face să dispară pentru o perioadă de timp. Când se produce, aceasta se numește „răspuns”.

Cum acționează Imnovid

Innovid acționează în câteva moduri diferite:

- oprește dezvoltarea celulelor mielomului
- stimulează sistemul imunitar pentru a ataca celulele canceroase
- oprește formarea vaselor de sânge care alimentează celulele canceroase.

Beneficiul utilizării Imnovid în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Când se utilizează în asociere cu bortezomib și dexametazonă la persoanele care au urmat cel puțin un alt tratament, Imnovid poate opri agravarea mielomului multiplu:

- În medie, Imnovid utilizat în asociere cu bortezomib și dexametazonă împiedică revenirea mielomului multiplu timp de până la 11 luni, comparativ cu 7 luni la pacienții cărora li se administrează numai bortezomib și dexametazonă.

Beneficiul utilizării Imnovid în asociere cu dexametazonă

Când se utilizează în asociere cu dexametazonă la persoanele care au urmat cel puțin alte două tratamente, Imnovid poate opri agravarea mielomului multiplu:

- În medie, Imnovid utilizat în asociere cu dexametazonă împiedică revenirea mielomului multiplu timp de până la 4 luni, comparativ cu 2 luni la pacienții cărora li se administrează numai dexametazonă.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Imnovid

Nu luați Imnovid:

- dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă, deoarece **se anticipează că Imnovid are efecte dăunătoare asupra fătului**. (Bărbații și femeile care iau acest medicament trebuie să citească punctul „Sarcina, contracepția și alăptarea – informații pentru femei și bărbați” de mai jos).
- dacă este posibil să rămâneți gravidă, cu excepția cazului în care respectați toate măsurile necesare pentru a nu rămâne gravidă (vezi „Sarcina, contracepția și alăptarea – informații pentru femei și bărbați”). Dacă este posibil să rămâneți gravidă, cu ocazia fiecărei prescrieri a medicamentului, medicul dumneavoastră va consemna faptul că au fost luate măsurile necesare și vă va înmâna această confirmare.
- dacă sunteți alergic la pomalidomidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă credeți că ați putea fi alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

În cazul în care nu știți sigur dacă vreuna dintre aceste situații se aplică în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua Imnovid.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Imnovid, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- ați avut vreodată în trecut cheaguri de sânge. Pe durata tratamentului cu Imnovid prezentați un risc crescut de a dezvolta cheaguri de sânge în vene și artere. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați tratamente suplimentare (de exemplu warfarină) sau să scădeți doza de Imnovid, pentru a scădea riscul de a dezvolta cheaguri de sânge.

- ați avut vreodată vreo reacție alergică, cum sunt erupții cutanate, mâncărime, inflamație, amețeli sau dificultăți de respirație, în timp ce luați medicamente înrudite, numite fie „talidomidă”, fie „lenalidomidă”.
- ați avut un infarct miocardic, aveți insuficiență cardiacă, aveți dificultăți de respirație sau fumați, aveți tensiune arterială mare sau concentrații mari ale colesterolului în sânge.
- aveți o masă tumorală mare în organism, incluzând măduva osoasă. Aceasta ar putea duce la o afecțiune în care tumorile se descompun și determină concentrații neobișnuite de substanțe chimice în sânge, care pot duce la insuficiență renală. Puteți de asemenea să prezentați bătăi neregulate ale inimii. Această afecțiune este numită sindrom de liză tumorală.
- ați avut sau aveți neuropatie (leziuni ale nervilor care provoacă furnicături sau durere la nivelul mâinilor și picioarelor).
- aveți sau ați avut vreodată în trecut infecție cu hepatită B. Tratamentul cu Imnovid poate să provoace virusul hepatitei B să devină din nou activ la pacienții care sunt purtători ai virusului, determinând o reapariție a infecției. Medicul dumneavoastră trebuie să verifice dacă ați avut vreodată o infecție cu virusul hepatitei B.
- aveți sau ați avut în trecut o asociere dintre următoarele simptome: erupție trecătoare pe față sau erupție pe piele extinsă, piele înroșită, febră mare, simptome asemănătoare gripei, ganglioni limfatici măriți (semne de reacție pe piele severă denumită reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMES), sau sindrom de hipersensibilitate la medicament, necroliza epidermică toxică (TEN) sau sindromul Stevens-Johnson (SSJ), vezi și pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Este important de notat că pacienții cu mielom multiplu tratați cu pomalidomidă pot prezenta alte tipuri de cancer, prin urmare medicul dumneavoastră trebuie să evalueze cu atenție beneficiul și riscul când vă prescrie acest medicament.

În orice moment pe durata tratamentului și după încheierea acestuia, informați-vă imediat medicul sau asistenta medicală dacă vă confrunțați cu: vedere încețoșată, pierdere a vederii sau vedere dublă, dificultăți de vorbire, slăbiciune la nivelul unui braț sau picior, modificare a modului în care mergeți sau probleme de echilibru, senzație de amorțeală persistentă, scădere sau pierdere a capacității de percepere a senzațiilor, pierdere de memorie sau confuzie. Toate acestea pot fi simptomele unei afecțiuni cerebrale grave și care poate duce la deces, cunoscută sub denumirea de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP). Dacă ați avut aceste simptome înainte de tratamentul cu Imnovid, informați-vă medicul despre orice modificare a acestor simptome.

La sfârșitul tratamentului, trebuie să înapoiți farmacistului toate capsulele neutilizate.

Sarcina, contracepția și alăptarea – informații pentru femei și bărbați

Următoarele trebuie respectate așa cum se specifică în Programul de prevenire a sarcinii pentru Imnovid.

Femeile și bărbații care iau Imnovid nu trebuie să procreze. Acest lucru din cauza faptului că se anticipează că pomalidomida poate avea efecte dăunătoare asupra fătului. Dumneavoastră și partenerul (partenera) dumneavoastră trebuie să folosiți metode contraceptive eficiente pe durata utilizării acestui medicament.

Femei

Nu luați Imnovid dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Acest lucru din cauza faptului că se anticipează că acest medicament poate avea efecte dăunătoare asupra fătului. Înainte de a începe tratamentul, trebuie să discutați cu medicul dacă este posibil să rămâneți gravidă, chiar dacă dumneavoastră credeți că acest lucru este improbabil.

Dacă este posibil să rămâneți gravidă:

- trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de începerea tratamentului, pe toată durata perioadei de tratament și timp de până la cel puțin 4 săptămâni după încheierea tratamentului. Discutați cu medicul despre cea mai potrivită metodă contraceptivă pentru dumneavoastră.

- cu ocazia fiecărei prescrieri a medicamentului, medicul dumneavoastră se va asigura că înțelegeți măsurile necesare pe care trebuie să le luați pentru a preveni sarcina.
- medicul dumneavoastră va programa teste de sarcină înainte de tratament, la intervale de cel puțin 4 săptămâni pe durata tratamentului și la cel puțin 4 săptămâni după încheierea tratamentului.

Dacă rămâneți gravidă în pofida măsurilor preventive:

- trebuie să întrerupeți imediat tratamentul și să vă adresați imediat medicului dumneavoastră

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Imnovid se excretă în laptele uman. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă trebuie să opriți sau să continuați alăptarea.

Bărbați

Imnovid trece în spermă.

- Dacă partenera dumneavoastră este gravidă sau este posibil să rămână gravidă, trebuie să utilizați prezervative pe toată durata perioadei de tratament și timp de 7 zile după încheierea acestuia.
- Dacă partenera dumneavoastră rămâne gravidă în timp ce luați Imnovid, informați imediat medicul. Partenera dumneavoastră trebuie, de asemenea, să își informeze imediat medicul.

Pe durata tratamentului și timp de 7 zile după încheierea acestuia, nu trebuie să donați spermă.

Donarea de sânge și analizele de sânge

Pe durata tratamentului și timp de 7 zile după încheierea acestuia, nu trebuie să donați sânge. Înainte și în timpul tratamentului cu Imnovid vi se vor face, în mod periodic, analize de sânge. Acest lucru din cauza faptului că medicamentul poate determina scăderea numărului de celule sanguine care luptă împotriva infecțiilor (globule albe) și numărul de celule care ajută la oprirea sângerării (plachete).

Medicul trebuie să vă solicite să faceți analize de sânge:

- înaintea tratamentului
- în fiecare săptămână, în decursul primelor 8 săptămâni de tratament
- cel puțin o dată pe lună, după aceea, cât timp luați Imnovid.

Ca urmare a acestor teste, medicul vă poate modifica doza de Imnovid sau vă poate întrerupe tratamentul. De asemenea, medicul poate modifica doza sau întrerupe administrarea medicamentului și în funcție de starea dumneavoastră generală.

Copii și adolescenți

Imnovid nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Imnovid împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru se datorează faptului că Imnovid poate afecta modul în care acționează alte medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care acționează Imnovid.

Înainte să luați Imnovid, spuneți, în mod special, medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- unele medicamente antifungice, cum este ketoconazol
- unele medicamente antibiotice (de exemplu ciprofloxacină, enoxacină)
- anumite medicamente antidepresive, cum este fluvoxamină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane prezintă oboseală, amețeli, senzație de leșin, stare de confuzie sau scăderea senzației de vigilență atunci când iau Imnovid. Dacă acest lucru vi se întâmplă și dumneavoastră, nu conduceți vehicule și nu operați unelte sau utilaje.

Imnovid conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Imnovid

Imnovid trebuie să vă fie administrat de către un medic cu experiență în tratamentul mielomului multiplu.

Luați întotdeauna medicamentele exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Când să luați Imnovid împreună cu alte medicamente

Imnovid în asociere cu bortezomib și dexametazonă

- Citiți prospectele furnizate împreună cu bortezomib și cu dexametazona pentru informații suplimentare privind utilizarea și efectele acestora.
- Imnovid, bortezomib și dexametazona se administrează în „cicluri de tratament”. Fiecare ciclu durează 21 de zile (3 săptămâni).
- Consultați tabelul de mai jos pentru a vedea ce medicamente să luați în fiecare zi a ciclului de 3 săptămâni:
 - o Zilnic, parcurgeți în jos tabelul și găsiți ziua corectă, pentru a vedea ce medicamente să luați.
 - o În unele zile luați toate 3 medicamentele, în unele zile doar 2 medicamente sau 1 medicament și în unele zile, niciunul.

IMN: Imnovid; **BOR:** Bortezomib; **DEX:** Dexametazonă

Ciclurile 1-8

	Denumirea medicamentului		
Ziua	IMN	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√	√	√
5	√		√
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√	√	√
12	√		√
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

Ciclul 9 și ulterior

	Denumirea medicamentului		
Ziua	IMN	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√		
5	√		
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√		
12	√		
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

- După terminarea fiecărui ciclu de 3 săptămâni, începeți unul nou.

Imnovid în asociere doar cu dexametazonă

- Citiți prospectul furnizat împreună cu dexametazona pentru informații suplimentare privind utilizarea și efectele acestuia.
- Imnovid și dexametazona se administrează în „cicluri de tratament”. Fiecare ciclu durează 28 de zile (4 săptămâni).
- Consultați tabelul de mai jos pentru a vedea ce medicamente să luați în fiecare zi a ciclului de 4 săptămâni:
 - o Zilnic, parcurgeți în jos tabelul și găsiți ziua corectă, pentru a vedea ce medicamente să luați.
 - o În unele zile luați ambele medicamente, în unele zile doar 1 medicament și în unele zile, niciunul.

IMN: Imnovid; **DEX:** Dexametazonă

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

- După terminarea fiecărui ciclu de 4 săptămâni, începeți unul nou.

Cât Imnovid să luați împreună cu alte medicamente

Imnovid în asociere cu borteomib și dexametazonă

- Doza inițială recomandată de Imnovid este de 4 mg pe zi.
- Doza inițială recomandată de borteomib va fi stabilită de medicul dumneavoastră și se bazează pe înălțimea și greutatea dumneavoastră (1,3 mg/m² de suprafață corporală).
- Doza inițială recomandată de dexametazonă este de 20 mg pe zi. Cu toate acestea, dacă aveți vârsta peste 75 ani, doza inițială recomandată este de 10 mg pe zi.

Imnovid în asociere doar cu dexametazonă

- Doza recomandată de Imnovid este de 4 mg pe zi.
- Doza inițială recomandată de dexametazonă este de 40 mg pe zi. Cu toate acestea, dacă aveți vârsta peste 75 ani, doza inițială recomandată este de 20 mg pe zi.

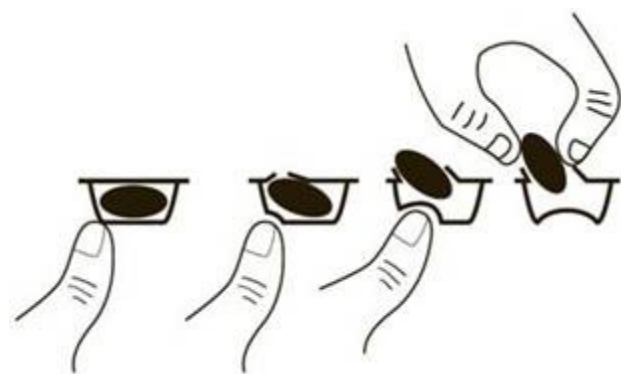
Este posibil să fie necesar ca medicul să vă scadă doza de Imnovid, de borteomib sau de dexametazonă sau să oprească tratamentul cu unul sau mai multe dintre aceste medicamente pe baza rezultatelor analizelor dumneavoastră de sânge, stării dumneavoastră generale, altor medicamente pe care este posibil să le luați la momentul respectiv (de exemplu ciprofloxacina, enoxacina și fluvoxamină) și în cazul în care prezentați reacții adverse (în special erupție trecătoare pe piele sau umflare) în timpul tratamentului.

Dacă aveți probleme de ficat sau rinichi, medicul dumneavoastră va verifica foarte atent starea dumneavoastră în timp ce vi se administrează acest medicament.

Cum să luați Imnovid

- Nu sfărâmați, nu deschideți și nu mestecați capsulele. În cazul în care pulberea de la o capsulă spartă intră în contact cu pielea, spălați imediat pielea cu săpun și apă din abundență.
- Profesioniștii din domeniul sănătății, persoanele care au grijă de pacienți și membrii familiei trebuie să poarte mănuși de unică folosință la manipularea blisterului sau capsulei. Mănușile trebuie scoase apoi cu grijă, pentru a preveni expunerea pielii, plasate într-o pungă sigilabilă din plastic polietilenic și eliminate în conformitate cu cerințele locale. Măinile trebuie spălate apoi bine, cu săpun și apă. Femeile gravide sau care suspectează că ar putea fi gravide nu trebuie să manipuleze blisterul sau capsula.
- Înghițiți capsulele întregi, preferabil cu apă.
- Puteți lua capsulele cu sau fără alimente.
- Luați capsulele în fiecare zi la aproximativ aceeași oră.

Pentru a scoate capsula din blister, apăsați un singur capăt al capsulei în afară, pentru a-l împinge prin folie. Nu apăsați pe centrul capsulei, întrucât aceasta se poate rupe.



Medicul dumneavoastră vă va sfătui cum și când să luați Imnovid dacă aveți probleme ale rinichilor și dacă efectuați ședințe de dializă.

Durata tratamentului cu Imnovid

Trebuie să continuați ciclurile de tratament până când medicul dumneavoastră vă spune să vă opriți.

Dacă luați mai mult Imnovid decât trebuie

Dacă luați mai mult Imnovid decât trebuie, adresați-vă medicului sau mergeți imediat la spital. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Imnovid

Dacă uitați să luați Imnovid în ziua în care ar trebui să luați medicamentul, luați următoarea capsulă în ziua următoare, la ora obișnuită. Nu creșteți numărul de capsule administrate pentru a compensa faptul că nu ați luat Imnovid în ziua anterioară.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Nu mai luați Imnovid și adresați-vă imediat medicului dacă observați vreuna dintre următoarele reacții adverse grave – este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- Febră, frisoane, durere de gât, tuse, ulcerări la nivelul gurii sau orice alte semne de infecție (cauzate de un număr redus de globule albe sanguine, care luptă împotriva infecțiilor).
- Sângerare sau vânătăie, apărute fără motiv, inclusiv sângerări din nas și sângerări la nivelul intestinelor sau stomacului (cauzate de efectele asupra celulelor sanguine numite plachete).
- Respirație rapidă, puls rapid, febră și frisoane, eliminarea unei cantități foarte mici de urină sau deloc, greață și vărsături, confuzie, pierderea cunoștinței (din cauza infecției sângelui numită sepsis sau șoc septic).
- Diaree severă, persistentă sau cu sânge (posibil însoțită de durere de stomac sau febră) cauzată de bacteria denumită *Clostridium difficile*.
- Durere în piept sau la nivelul piciorului și inflamație, în special la nivelul părții inferioare a piciorului sau gambelor (cauzate de cheaguri de sânge).
- Dificultăți de respirație (provocate de o infecție toracică severă, inflamația plămânilor, insuficiență cardiacă sau de cheaguri de sânge).
- Umflarea feței, buzelor, limbii și gâtului, care poate provoca dificultăți de respirație (din cauza unor tipuri grave de reacție alergică, numite angioedem și reacție anafilactică).
- Anumite tipuri de cancer de piele (carcinom cu celule scuamoase și carcinom bazocelular), care pot cauza modificări ale aspectului pielii sau excrescențe pe piele. Dacă observați orice modificări ale pielii dumneavoastră în timp ce luați Imnovid, spuneți-i în cel mai scurt timp posibil medicului dumneavoastră.
- Reapariția infecției cu hepatită B, care poate cauza îngălbenirea pielii și ochilor, urină de culoare maro-închis, durere abdominală pe partea dreaptă, febră și senzație de greață sau stare de rău. Spuneți-i imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre aceste simptome.
- Erupție extinsă pe piele, temperatură corporală crescută, ganglioni limfatici măriți și implicarea altor organe (reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice, cunoscută și sub numele de RMES sau sindrom de hipersensibilitate la medicament, necroliză epidermică toxică sau sindrom Stevens-Johnson). Opriți utilizarea de pomalidomidă dacă dezvoltați aceste simptome și contactați imediat medicul dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală. Vezi și pct. 2.

Nu mai luați Imnovid și adresați-vă imediat medicului dacă observați vreuna dintre reacțiile adverse grave enumerate mai sus – este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- Dificultăți de respirație (dispnee).
- Infecții pulmonare (pneumonie și bronșită).
- Infecții ale nasului, sinusurilor și gâtului, cauzate de bacterii sau virusuri.
- Simptome asemănătoare gripei (gripă).
- Număr scăzut de globule roșii sanguine, ceea ce poate cauza anemie care duce la oboseală și slăbiciune.
- Concentrații scăzute ale potasiului în sânge (hipokaliemie), care poate cauza slăbiciune, crampe musculare, dureri musculare, palpitații, furnicături sau amorțeală, dispnee, schimbări de dispoziție.
- Valori crescute ale glicemiei.
- Bătăi rapide și neregulate ale inimii (fibrilație atrială).
- Pierderea poftei de mâncare.
- Constipație, diaree sau greață.
- Stare de rău (vărsături).
- Durere abdominală.
- Lipsă de energie.

- Dificultăți în a adormi sau a rămâne adormit.
- Amețeală, tremurături.
- Spasm muscular, slăbiciune musculară.
- Durere osoasă, durere de spate.
- Amorțeală, furnicături sau senzație de arsură la nivelul pielii, dureri la nivelul palmelor sau labelor picioarelor (neuropatie periferică senzorială).
- Umflarea corpului, inclusiv umflarea brațelor sau picioarelor.
- Erupții trecătoare pe piele.
- Infecție la nivelul tractului urinar care poate cauza o senzație de arsură la urinare sau necesitatea de a urina mai des.

Frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 10):

- Cădere.
- Sângerări în interiorul craniului.
- Capacitate scăzută de a vă deplasa sau de a simți (senzație) la nivelul mâinilor, brațelor, labelor picioarelor și picioarelor, din cauza deteriorării nervilor (neuropatie periferică senzorio-motorie).
- Amorțeală, mâncărimi și senzație de înțepături și ace la nivelul pielii (parestezie).
- Senzație de vertij, care îngreunează statul în picioare și mișcarea normală.
- Umflare cauzată de lichid.
- Urticarie.
- Mâncărimi ale pielii.
- Zona zoster.
- Infarct miocardic (durere în piept care se răspândește în brațe, gât, maxilar, senzație de transpirație și tăierea respirației, senzație de greață sau vărsături).
- Durere în piept, infecție la nivelul pieptului.
- Tensiune arterială crescută.
- O scădere în același timp a numărului de celule roșii și albe, precum și a trombocitelor din sânge (pancitopenie), care vă va face mai predispus la sângerări și învinețiri. Este posibil să simțiți oboseală și slăbiciune și să aveți dificultăți de respirație și de asemenea, sunteți mai predispus la infecții.
- Număr scăzut de limfocite (un tip de globule sanguine albe), cauzat deseori de infecție (limfopenie).
- Concentrații scăzute ale magneziului în sânge (hipomagneziemie), care pot cauza oboseală, slăbiciune generalizată, crampe musculare, iritabilitate și pot duce la concentrații scăzute ale calciului în sânge (hipocalcemie), care pot cauza amorțeală și/sau furnicături la nivelul mâinilor, labelor picioarelor sau buzelor, crampe musculare, slăbiciune musculară, senzație de leșin, confuzie.
- Concentrații scăzute ale fosfatului în sânge (hipofosfatemie), care pot cauza slăbiciune musculară și iritabilitate sau confuzie.
- Concentrații crescute ale calciului în sânge (hipercalcemie), care poate cauza încetinirea reflexelor și slăbiciunea musculaturii scheletice.
- Concentrații crescute ale potasiului în sânge, care pot cauza ritm cardiac anormal.
- Concentrații scăzute ale sodiului în sânge, care pot cauza oboseală și confuzie, spasme musculare, crize (convulsii epileptice) sau comă.
- Concentrații crescute ale acidului uric în sânge, care pot provoca o formă de artrită numită gută.
- Tensiune arterială scăzută, care poate cauza amețeală sau leșin.
- Gură uscată sau dureroasă.
- Modificări ale gustului alimentelor.
- Abdomen umflat.
- Stare de confuzie.
- Deprimare (stare depresivă).
- Pierderea cunoștinței, leșin.
- Încețoșarea ochiului (cataractă).
- Leziuni la nivelul rinichiului.

- Incapacitatea de a elimina urina.
- Rezultate anormale ale analizelor de ficat.
- Durere pelvină.
- Scădere în greutate.

Mai puțin frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 100):

- Accident vascular cerebral.
- Inflamație a ficatului (hepatită), care poate provoca mâncărime la nivelul pielii, îngălbenirea pielii și a albului ochilor (icter), scaune de culoare deschisă, urină de culoare închisă și durere abdominală.
- Descompunerea celulelor canceroase care duce la eliberarea de compuși toxici în fluxul de sânge (sindrom de liză tumorală). Aceasta poate duce la probleme renale.
- Glandă tiroidă cu activitate scăzută, care poate cauza simptome cum sunt oboseală, letargie, slăbiciune musculară, ritm lent al bătăilor inimii, creștere în greutate.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Respingere transplant de organ solid (precum cord sau ficat).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Imnovid

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați Imnovid dacă observați că ambalajul medicamentului este deteriorat sau prezintă semne de desigilare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Orice medicament neutilizat trebuie înapoiat farmacistului, la încheierea tratamentului. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Imnovid

- Substanța activă este pomalidomida.
- Celelalte componente sunt manitol (E421), amidon, pregelatinizat și stearil fumarat de sodiu.

Innovid 1 mg capsulă:

- Fiecare capsulă conține 1 mg de pomalidomidă.
- Îvelișul capsulei conține: gelatină, dioxid de titan (E 171), indigotină (E 132) și oxid galben de fer (E 172) și cerneală albă și neagră.
- Cerneala pentru inscripționare conține: shellac, dioxid de titan (E 171), simeticonă, propilenglicol (E 1520) și hidroxid de amoniu (E 527) (cerneala albă) și shellac, oxid negru de fer (E 172), propilenglicol (E 1520) și hidroxid de amoniu (E 527) (cerneala neagră).

Imnovid 2 mg capsulă:

- Fiecare capsulă conține 2 mg de pomalidomidă.
- Învelișul capsulei conține: gelatină, dioxid de titan (E 171), indigotină (E 132), oxid galben de fer (E 172), eritrozină (E 127) și cerneală albă.
- Cerneala pentru inscripționare conține: cerneală de culoare albă - shellac, dioxid de titan (E 171), simeticonă, propilenglicol (E 1520) și hidroxid de amoniu (E 527).

Imnovid 3 mg capsulă:

- Fiecare capsulă conține 3 mg de pomalidomidă.
- Învelișul capsulei conține: gelatină, dioxid de titan (E 171), indigotină (E 132), oxid galben de fer (E 172) și cerneală albă.
- Cerneala pentru inscripționare conține: cerneală de culoare albă - shellac, dioxid de titan (E171), simeticonă, propilenglicol (E 1520) și hidroxid de amoniu (E 527).

Imnovid 4 mg capsulă:

- Fiecare capsulă conține 4 mg de pomalidomidă.
- Învelișul capsulei conține: gelatină, dioxid de titan (E 171), indigotină (E 132), albastru brilliant FCF (E 133) și cerneală albă.
- Cerneala pentru inscripționare conține: cerneală de culoare albă - shellac, dioxid de titan (E 171), simeticonă, propilenglicol (E 1520) și hidroxid de amoniu (E 527).

Cum arată Innovid și conținutul ambalajului

Imnovid 1 mg capsule: Capac opac de culoare albastru-închis și corp opac de culoare galbenă, purtând inscripția „POML 1 mg”.

Imnovid 2 mg capsule: Capac opac de culoare albastru-închis și corp opac de culoare portocalie, purtând inscripția „POML 2 mg”.

Imnovid 3 mg capsule: Capac opac de culoare albastru-închis și corp opac de culoare verde, purtând inscripția „POML 3 mg”.

Imnovid 4 mg capsule: Capac opac de culoare albastru-închis și corp opac de culoare albastră, purtând inscripția „POML 4 mg”.

Fiecare ambalaj conține 14 sau 21 capsule. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Fabricantul

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

De asemenea, informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile prin scanarea cu un smartphone a codului QR inclus pe ambalajul secundar. Aceleași informații sunt disponibile la următoarea adresă URL: www.imnovid-eu-pil.com.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la raportul final al studiului post-autorizare, non-intervențional impus, privind siguranța (SPAS) pentru medicamentul/medicamentele menționat/menționate mai sus, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Studiul CC-4047-MM-015 a fost o condiție a autorizației de punere pe piață și, prin urmare, Anexa II trebuie actualizată, deoarece studiul a fost finalizat. În plus, formularul pentru raportarea cazurilor de sarcină a fost eliminat din Broșura educativă pentru profesioniștii din domeniul sănătății.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile cu privire la raportul final al studiului SPAS, PRAC consideră că modificările din condițiile autorizației de punere pe piață sunt justificate.

PRAC a considerat acceptabil PMR-ul actualizat.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru rezultatele studiului pentru medicamentul/medicamentele menționat/menționate mai sus, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentului/medicamentelor este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/ autorizațiilor de punere pe piață a medicamentului/medicamentelor menționat/menționate mai sus.