

# Имновид — Imnovid (Помалидомид)

В комбинации с дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, получивших не менее двух предшествующих курсов лечения, включавших как леналидомид, так и бортезомиб, и у которых отмечалось прогрессирование заболевания на фоне последнего лечения.

Владелец регистрационного удостоверения: CELGENE INTERNATIONAL, Sarl. (Швейцария)

Код АТХ: L04AX06 (Pomalidomide)

Активное вещество: помалидомид (pomalidomide) Rec.INN зарегистрированное ВОЗ

## Форма выпуска, упаковка и состав препарата Имновид®

**Капсулы** желатиновые, №4, с темно-синей непрозрачной крышечкой с нанесенной на ней маркировкой белыми чернилами «POML» и желтым непрозрачным корпусом с нанесенной на нем маркировкой черными чернилами «1 mg»; содержимое капсул — порошок желтого цвета.

	<b>1 капс.</b>
помалидомид	1 мг

**Вспомогательные вещества:** маннитол — 53.68 мг, крахмал прежелатинизированный — 70 мг, натрия стеарил фумарат — 0.32 мг.

**Состав оболочки капсулы:** крышечка — желатин — 14.915 мг, титана диоксид — 0.179 мг, индигокармин — 0.106 мг, белые чернила\*; корпус — желатин — 22.566 мг, титана диоксид — 0.18 мг, железа оксид желтый — 0.054 мг,

черные чернила\*.

*\*состав чернил для маркировки капсулы (% по массе):* белые чернила — шеллак (0.45% раствор в этаноле) — 52%, титана диоксид — 30%, симетикон — 0.01%, пропиленгликоль — 1%, аммония гидроксид (28% раствор) — 2%, изопропанол — 14%, н-бутанол — 1%; черные чернила — шеллак (0.45% раствор в этаноле) — 59.4%, пропиленгликоль — 1.3%, аммония гидроксид (28% раствор) — 0.001%, изопропанол — 0.6%, н-бутанол — 9.8%, железа оксид черный — 24.7%, этанол безводный — 1.1%, вода очищенная — 3.2%.

7 шт. — блистеры (3) — пачки картонные.

**Капсулы** желатиновые, №2, с темно-синей непрозрачной крышечкой с нанесенной на ней маркировкой белыми чернилами «POML» и зеленым непрозрачным корпусом с нанесенной на нем маркировкой белыми чернилами «3 mg»; содержимое капсул — порошок желтого цвета.

	<b>1 капс.</b>
помалидомид	3 мг

*Вспомогательные вещества:* маннитол — 75.75 мг, крахмал прежелатинизированный — 100.8 мг, натрия стеарил фумарат — 0.45 мг.

*Состав оболочки капсулы:* крышечка — желатин — 23.943 мг, титана диоксид — 0.287 мг, индигокармин — 0.171 мг, белые чернила\*; корпус — желатин — 35.906 мг, титана диоксид — 0.599 мг, железа оксид желтый — 0.077 мг, индигокармин — 0.017 мг, белые чернила\*.

*\*состав чернил для маркировки капсулы (% по массе):* белые чернила — шеллак (0.45% раствор в этаноле) — 52%, титана диоксид — 30%, симетикон — 0.01%, пропиленгликоль — 1%, аммония гидроксид (28% раствор) — 2%, изопропанол — 14%, н-бутанол — 1%.

7 шт. — блистеры (3) — пачки картонные.

**Капсулы** желатиновые, №2, с темно-синей непрозрачной крышечкой с нанесенной на ней маркировкой белыми чернилами «POML» и синим непрозрачным корпусом с нанесенной на нем маркировкой белыми чернилами «4 mg»; содержимое капсул — порошок желтого цвета.

	<b>1 капс.</b>
помалидомид	4 мг

*Вспомогательные вещества:* маннитол — 101 мг, крахмал прежелатинизированный — 134.4 мг, натрия стеарил фумарат — 0.6 мг.

*Состав оболочки капсулы:* крышечка — желатин — 23.943 мг, титана диоксид — 0.287 мг, индигокармин — 0.171 мг, белые чернила\*; корпус — желатин — 35.73 мг, титана диоксид — 0.815 мг, бриллиантовый синий FCF — 0.056 мг, белые чернила\*.

*\*состав чернил для маркировки капсулы (% по массе):* белые чернила — шеллак (0.45% раствор в этаноле) — 52%, титана диоксид — 30%, симетикон — 0.01%, пропиленгликоль — 1%, аммония гидроксид (28% раствор) — 2%, изопропанол — 14%, н-бутанол — 1%.

7 шт. — блистеры (3) — пачки картонные.

**Клинико-фармакологическая группа:** Иммуномодулятор с противоопухолевой активностью

**Фармако-терапевтическая группа:** Иммуномодулирующее средство

## **Показания препарата Имновид®**

В комбинации с дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, получивших не менее двух предшествующих курсов лечения, включавших как леналидомид, так и бортезомиб, и у которых отмечалось прогрессирование заболевания на фоне последнего лечения.

## **Режим дозирования**

*Для приема внутрь.*

Лечение препаратом необходимо начинать и проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении множественной миеломы.

Имновид® следует принимать каждый день в одно и тоже время. Капсулы

нельзя открывать, разламывать или разжевывать. Капсулы препарата Имновид® следует проглатывать целиком, запивая водой, вне зависимости от приема пищи. Если пациент забыл принять Имновид® в какой-либо день, то на следующий день он должен принять обычную дозу в соответствии с назначением. Больной не должен изменять дозу препарата для восполнения пропущенной накануне дозы.

Рекомендуемая начальная доза препарата Имновид® составляет 4 мг внутрь 1 раз/сут с 1 по 21 день повторных 28-дневных циклов.

Рекомендуемая доза дексаметазона составляет 40 мг внутрь 1 раз/сут в 1, 8, 15 и 22 день каждого 28-дневного цикла.

Режим дозирования сохраняется или изменяется в зависимости от клинических и лабораторных данных.

Лечение должно быть прекращено при прогрессировании болезни.

#### *Изменение дозы помалидомида или прерывание лечения*

Инструкции по прерыванию лечения или изменению дозы помалидомида в связи с нежелательными гематологическими реакциями представлены в таблице ниже:

#### *Инструкция по изменению дозы помалидомида*

<b>Токсичность</b>	<b>Изменение дозы</b>
<i>Нейтропении</i>	
АКН* $<0.5 \times 10^9$ /л или фебрильная нейтропения (температура $\geq 38.5^\circ\text{C}$ и АКН $<1 \times 10^9$ /л)	Прервать лечение помалидомидом, еженедельно выполнять ОАК**
АКН восстановилось до значений $\geq 1 \times 10^9$ /л	Возобновить лечение помалидомидом в дозе 3 мг/сут
Для каждого последующего снижения $< 0.5 \times 10^9$ /л	Прервать лечение помалидомидом

АКН восстановилось до значений $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$	Возобновить лечение помалидомидом в дозе на 1 мг ниже предыдущей
<i>Тромбоцитопения</i>	
Количество тромбоцитов $< 25 \times 10^9/\text{л}$	Прервать лечение помалидомидом, еженедельно выполнять ОАК**
Количество тромбоцитов восстановилось до значений $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	Возобновить лечение помалидомидом в дозе 3 мг/сут
Для каждого последующего снижения $< 25 \times 10^9/\text{л}$	Прервать лечение помалидомидом
Количество тромбоцитов восстановилось до значений $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	Возобновить лечение помалидомидом в дозе на 1 мг ниже предыдущей

\* АКН — абсолютное количество нейтрофилов; \*\* ОАК — общий анализ крови.

Для начала нового цикла лечения помалидомидом количество нейтрофилов должно быть  $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ , а количество тромбоцитов  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ .

При нейтропении врач должен рассмотреть возможность применения препаратов фактора роста.

При нежелательных реакциях 3 или 4 степени, связанных с помалидомидом, лечение необходимо приостановить и возобновить в дозе на 1 мг ниже предшествующей, если по оценке лечащего врача тяжесть нежелательного явления снижается до 2 или менее степени.

Если нежелательные реакции сохраняются после снижения дозы до 1 мг, прием препарата следует прекратить.

*Инструкция по изменению дозы дексаметазона*

<b>Токсичность</b>	<b>Изменение дозы дексаметазона</b>
--------------------	-------------------------------------

<p>Диспепсия 1-2 степени Диспепсия <math>\geq 3</math> степени</p>	<p>Поддерживать дозу и применять блокаторы гистамина (<math>H_2</math>) или аналогичные средства. Снизить дозу на один уровень при сохранении симптомов. Прервать лечение до ослабления симптомов. Добавить блокаторы гистамина (<math>H_2</math>) или аналогичные средства и снизить дозу на один уровень при возобновлении лечения.</p>
<p>Отек <math>\geq 3</math> степени</p>	<p>Применять диуретики по необходимости и снизить дозу на один уровень.</p>
<p>Спутанность сознания и изменения настроения <math>\geq 2</math> степени</p>	<p>Прервать лечение до разрешения симптомов. При возобновлении лечения снизить дозу на один уровень.</p>
<p>Мышечная слабость <math>\geq 2</math> степени</p>	<p>Прервать лечение, пока показатель мышечной слабости не станет <math>\leq 1</math> степени. При возобновлении лечения снизить дозу на один уровень.</p>
<p>Гипергликемия <math>\geq 3</math> степени</p>	<p>Снизить дозу на один уровень. Применять инсулин или пероральные гипогликемические средства по необходимости.</p>
<p>Острый панкреатит</p>	<p>Прекратить лечение дексаметазоном.</p>
<p>Другие нежелательные явления <math>\geq 3</math> степени, обусловленные дексаметазоном</p>	<p>Прервать лечение дексаметазоном, пока значения нежелательных явлений не станут <math>\leq 2</math> степени. Возобновить лечение, снизив дозу на один уровень.</p>

*Снижение дозы дексаметазона:*

Порядок снижения дозы (пациенты в возрасте  $\leq 75$  лет): начальная доза 40 мг; доза 1 уровня — 20 мг; доза 2 уровня — 10 мг в 1, 8, 15 и 22 день каждого 28-дневного цикла лечения.

Порядок снижения дозы (пациенты старше 75 лет): начальная доза 20 мг; доза 1 уровня — 12 мг; доза 2 уровня — 8 мг в 1, 8, 15 и 22 день каждого 28-дневного цикла лечения.

Если токсические явления сохраняются более 14 дней, дозу дексаметазона следует снизить на один уровень.

## **Особенности применения у отдельных групп пациентов**

### *Дети и подростки*

Имновид® не рекомендуется для применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности.

### *Пожилые пациенты*

Изменение дозы помалидомида у пациентов старше 65 лет не требуется. Для больных старше 75 лет начальная доза дексаметазона составляет 20 мг один раз в 1, 8, 15 и 22 день каждого 28-дневного цикла лечения.

### *Нарушения функций почек*

Исследования помалидомида у пациентов с почечной недостаточностью не проводились. Пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (КК 45 мл/мин) не включали в клинические исследования. Пациентов с почечной недостаточностью следует тщательно наблюдать для своевременного выявления нежелательных реакций.

### *Нарушения функции печени*

Исследования помалидомида у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились, т.к. пациентов, у которых значения общего сывороточного билирубина превышали 2.0 мг%, не включали в клинические исследования. Пациентов с нарушением функций печени необходимо тщательно наблюдать для своевременного выявления нежелательных реакций.

## **Побочное действие**

### *Краткая оценка профиля безопасности*

Во время клинических исследований наиболее частыми нежелательными реакциями были нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия (45.7%), нейтропения (45.3%) и тромбоцитопения (27%); среди общих

нарушений преобладали утомляемость (28.3%), повышение температуры (21%) и периферические отеки (13%); среди инфекций и паразитарных заболеваний — пневмония (10.7%). Как побочное действие периферическая нейропатия зарегистрирована у 12.3% пациентов, а венозные эмболические и тромботические нарушения (ВЭТН) осложнения — у 3.3% больных. Наиболее частыми нежелательными реакциями 3 или 4 степени были нарушения со стороны крови и лимфатической системы, включая нейтропению (41.7%), анемию (27%) и тромбоцитопению (20.7%); среди инфекций и инвазий — пневмония (9%); среди общих расстройств и нарушений в месте введения препарата — утомляемость (4.7%), повышение температуры (3%) и периферические отеки (1.3%). Наиболее частой серьезной нежелательной реакцией оказалась пневмония (9.3%). Из других серьезных нежелательных реакций зарегистрированы фебрильная нейтропения (4.0%), нейтропения (2.0%), тромбоцитопения (1.7%) и ВЭТН (1.7%).

Нежелательные реакции чаще возникали во время первых двух циклов лечения помалидомидом.

Нежелательные реакции (НЛР), возникавшие у больных при лечении комбинацией помалидомида и дексаметазона, представлены ниже в соответствии с классификацией поражений органов и систем органов MEDDRA с учетом частоты всех НЛР и частоты НЛР 3 или 4 степени тяжести.

Частота НЛР, приведенных ниже, определялась соответственно следующей классификации: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100).

НЛР, зарегистрированные в клинических исследованиях у пациентов с рефрактерной множественной миеломой на фоне терапии помалидомидом и дексаметазоном

<b>Системно-органный класс</b>	<b>Побочные реакции (суммарно), частота</b>	<b>Побочные реакции 3-4 степени тяжести, частота</b>
--------------------------------	---	--

<p>Инфекционные и паразитарные заболевания</p>	<p>Очень часто: пневмония. Часто: нейтропенический сепсис, бронхопневмония, бронхит, ОРВИ, острые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, назофарингит.</p>	<p>Часто: нейтропенический сепсис, пневмония, бронхопневмония, ОРВИ, острые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей. Нечасто: бронхит.</p>
<p>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</p>	<p>Очень часто: нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, анемия. Часто: фебрильная нейтропения.</p>	<p>Очень часто: нейтропения, тромбоцитопения, анемия. Часто: фебрильная нейтропения, лейкопения.</p>
<p>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</p>	<p>Очень часто: снижение аппетита. Часто: гиперкалиемия, гипонатриемия.</p>	<p>Часто: гиперкалиемия, гипонатриемия. Нечасто: снижение аппетита.</p>
<p>Нарушения психики</p>	<p>Часто: спутанность сознания.</p>	<p>Часто: спутанность сознания.</p>
<p>Нарушения со стороны нервной системы</p>	<p>Часто: заторможенность, периферическая сенсорная нейропатия, головокружение, тремор.</p>	<p>Часто: заторможенность. Нечасто: периферическая сенсорная нейропатия, головокружение, тремор.</p>
<p>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</p>	<p>Часто: вертиго.</p>	<p>Часто: вертиго.</p>

Нарушения со стороны сосудов	Часто: тромбоз глубоких вен.	Нечасто: тромбоз глубоких вен.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто: одышка, кашель. Часто: тромбоэмболия легочной артерии.	Часто: одышка. Нечасто: тромбоэмболия легочной артерии, кашель.
Нарушения со стороны ЖКТ	Очень часто: диарея, тошнота, запор. Часто: рвота.	Часто: диарея, рвота, запор. Нечасто: тошнота.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто: гипербилирубинемия.	Нечасто: гипербилирубинемия.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто: сыпь, кожный зуд.	Часто: сыпь.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Очень часто: боль в костях, мышечные спазмы.	Часто: боль в костях. Нечасто: мышечные спазмы.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто: почечная недостаточность, задержка мочи.	Часто: почечная недостаточность. Нечасто: задержка мочи.
Нарушения со стороны половых органов и молочных желез	Часто: боли в области малого таза.	Часто: боли в области малого таза.
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто: утомляемость, повышение температуры, периферические отеки.	Часто: утомляемость, повышение температуры, периферические отеки.
Лабораторные и инструментальные данные	Часто: нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, повышение активности АЛТ.	Часто: нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, повышение активности АЛТ.

## **Описание отдельных побочных реакций**

### *Тератогенность*

Помалидомид структурно сходен с талидомидом, известным тератогеном для человека, который вызывает тяжелые, угрожающие жизни врожденные дефекты. Обнаружено тератогенное действие помалидомида в период основного органогенеза при его применении у крыс и кроликов. При применении помалидомида во время беременности у людей вероятно проявление его тератогенного действия (см. «Противопоказания» и «Особые указания»).

### *Нейтропения и тромбоцитопения*

Нейтропения была зарегистрирована у 45.3% пациентов, получающих помалидомид в сочетании с дексаметазоном в низкой дозе (Rom+LD-Dex). Нейтропения 3 или 4 степени тяжести возникала у 41.7% больных, принимавших Rom+LD-Dex, при этом нейтропения редко была серьезной (2.0% больных), не приводила к прекращению лечения, была причиной перерыва в лечении у 21.0% пациентов и причиной снижения дозы у 7.7% больных.

Фебрильная нейтропения (ФН) была отмечена у 6.7% больных на фоне Rom+LD-Dex. Все проявления были 3 и 4 степени тяжести. ФН признана серьезной у 4.0% пациентов, была причиной перерыва в лечении у 3.7% больных, причиной снижения дозы — у 1.3% пациентов. Ни у одного пациента лечение полностью не прекращалось. Тромбоцитопения была зарегистрирована у 27.0% больных, получавших Rom+LD-Dex. Тромбоцитопения 3 или 4 степени тяжести была у 20.7% больных, при этом тромбоцитопения расценена как серьезная у 1.7% пациентов, стала причиной снижения дозы у 6.3%, перерыва в лечении — у 8% и прекращения лечения — у 0.7% больных.

### *Инфекции*

Инфекции оказались наиболее частым негематологическим проявлением токсичности: они зарегистрированы у 55.0% больных при лечении Rom+LD-Dex. Примерно половина этих инфекций была 3 или 4 степени тяжести. Наиболее частыми осложнениями были пневмония и инфекции верхних

дыхательных путей (у 10.7% и 9.3% больных, соответственно). В 24.3% случаев инфекции были серьезными, и у 2.7% больных оказались фатальными (5 степень тяжести). Инфекции потребовали прекращения лечения у 2.0% больных, прерывания лечения — у 14.3%, и снижения дозы — у 1.3% пациентов.

### *Тромбоэмболические осложнения*

Венозные эмболические или тромботические осложнения (ВЭТО) выявлены у 3.3% больных, получавших Rom+LD-Dex. Эти осложнения 3 или 4 степени тяжести отмечены у 1.3% больных, у 1.7% больных ВЭТО признаны серьезными. ВЭТО не сопровождались фатальным исходом и не требовали прекращения лечения.

Профилактическое применение ацетилсалициловой кислоты (или других антикоагулянтов у пациентов с высоким риском) было обязательным. При отсутствии противопоказаний рекомендовалось также лечение антикоагулянтами.

### *Периферическая нейропатия*

Периферическая нейропатия, в основном 1 или 2 степени тяжести, отмечалась у 12.3% больных при лечении Rom+LD-Dex. Реакции 3 или 4 степени тяжести зарегистрированы у 1.0% больных.

Серьезных периферических нейропатий не развивалось, а лечение в этой связи было прекращено у 0.3% пациентов.

Медиана времени до манифестации периферической нейропатии составляла 2.1 недели, при колебаниях от 0.1 до 48.3 недель.

Медиана времени до разрешения этого осложнения составляла 22.4 недели.

## **Противопоказания к применению**

- повышенная чувствительность к помалидомиду или любым другим компонентам препарата;
- беременность и период грудного вскармливания;
- для женщин: сохраненный детородный потенциал, за исключением случаев, когда соблюдены все необходимые условия Программы

- предохранения от беременности {см. «Особые указания»};
- для мужчин: невозможность или неспособность соблюдать необходимые меры контрацепции, указанные в разделе «Особые указания»;
  - детский возраст до 18 лет (и связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности).

### *С осторожностью*

- у больных с почечной и/или печеночной недостаточностью (см. также «Способ применения и дозы»), а также у больных, имеющих тромбоз глубоких вен (в т.ч., и анамнезе);
- у больных с наличием факторов риска тромбоэмболии (заболевания сердца или легких, повышенное АД или повышенная концентрация холестерина в крови, курильщики);
- при совместном приеме с препаратами, повышающими риск тромбозов, а именно, с препаратами, обладающими эритропоэтической активностью, и гормонозаместительной терапией (см. также «Побочное действие» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- у больных с распространенной стадией заболевания и/или высокой опухолевой нагрузкой в связи с потенциальным риском развития синдрома лизиса опухоли (см. «Особые указания»);
- у больных с нейропатией (в т.ч. и в анамнезе).

## **Условия хранения препарата Имновид®**

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C.

## **Срок годности препарата Имновид®**

Срок годности — 3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

## **Условия реализации**

Препарат отпускается по рецепту.