

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.

	1 капс.
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.

	1 капс.
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.

	1 капс.
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

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

Токсичность	Изменение дозы дексаметазона
--------------------	-------------------------------------

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

Снижение дозы дексаметазона:

Порядок снижения дозы (пациенты в возрасте ≤ 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

Системно-органный класс	Побочные реакции (суммарно), частота	Побочные реакции 3-4 степени тяжести, частота
--------------------------------	---	--

<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.