

## Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

### Bezpečnosť liečby

**Imnovid**  
*pomalidomid*

Táto brožúra obsahuje informácie o bezpečnosti liečby pre predpis lieku Innovid. Ďalšie informácie nájdete aj v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) a v brožúre Program prevencie gravidity.

Program prevencie gravidity vyžaduje, aby si všetci zdravotnícki pracovníci prečítali brožúru o bezpečnosti liečby, ako aj brožúru Program prevencie gravidity a porozumeli im pred predpísaním Innovidu.

Imnovid je v kombinácii s dexametazónom indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom (MM), ktorí sa predtým podrobili najmenej dvom terapeutickým režimom zahŕňajúcim ako lenalidomid, tak aj bortezomib a pri poslednej liečbe zaznamenali progresiu ochorenia.

Odporúčaná začiatková dávka Innovidu je 4 mg raz denne užívaná perorálne v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov. Odporúčaná dávka dexametazónu je 40 mg perorálne raz denne 1., 8., 15. a 22. deň každého 28-dňového cyklu.

U pacientov vo veku > 75 rokov je úvodná dávka dexametazónu 20 mg raz denne 1., 8., 15. a 22. deň každého 28-dňového cyklu. Úprava dávky pre pomalidomid nie je potrebná.

Pomalidomid je štrukturálne príbuzný s talidomidom. Talidomid je známy teratogén, ktorý spôsobuje závažné, život ohrozujúce vrodené chyby u ľudí. Zistilo sa, že pomalidomid je teratogénny u potkanov aj králikov, keď sa podáva počas obdobia organogenézy. Ak by sa pomalidomid užíval počas gravidity, očakáva sa jeho teratogénny účinok u ľudí.

Nasledujúca časť obsahuje informácie o tom, ako minimalizovať riziká spojené s užívaním Innovidu. Pozrite si, prosím, aj SPC (časti 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania, 4.3 Kontraindikácie, 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní a 4.8 Nežiaduce účinky).

Vo všeobecnosti sa väčšina nežiaducich účinkov objavuje počas prvých 2 až 3 mesiacov liečby. Uvedené dávkovanie, profil nežiaducich účinkov a odporúčania pri neutropénii a trombocytopénii sa týkajú užívania Innovidu v rámci schválenej indikácie. Momentálne nie je dostatok informácií týkajúcich sa bezpečnosti a účinnosti pri iných indikáciách.

### Manažment neutropénie a trombocytopénie

Neutropénia a trombocytopénia sú hlavnými toxicitami, ktoré limitujú dávku pri liečbe Innovidom.

Odporúčame vyšetovať kompletný krvný obraz – vrátane hemoglobínu, hematokritu, trombocytov a diferenciálneho počtu leukocytov, a to týždenne počas prvých 8 týždňov a následne raz za mesiac.

Môže byť potrebné upraviť dávku alebo prerušiť liečbu. Pacienti môžu potrebovať krvné deriváty alebo rastové faktory. Neutropénia aj trombocytopénia sa dajú zvládnuť úpravou dávky alebo prerušením liečby.

## Pokyny pre úpravu dávky alebo prerušenie liečby pomalidomidom

Toxicita	Úprava dávky
<b>Neutropénia</b> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l alebo febrilná neutropénia (horúčka ≥ 38,5 °C a ANC < 1 x 10 <sup>9</sup> /l) Návrat ANC na ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l	Prerušte liečbu pomalidomidom, každý týždeň sledujte kompletný krvný obraz (KO). Pokračujte v liečbe pomalidomidom v dávke 3 mg denne.
Každý ďalší poklese < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l Návrat ANC na ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l	Prerušte liečbu pomalidomidom. Pokračujte v liečbu pomalidomidom v dávke o 1 mg nižšej než predchádzajúca dávka.
<b>Trombocytopenia</b> Počet trombocytov < 25 x 10 <sup>9</sup> /l Návrat počtu trombocytov na ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Prerušte liečbu pomalidomidom, každý týždeň sledujte kompletný KO. Pokračujte v liečbu pomalidomidom v dávke 3 mg denne.
Každý ďalší pokles na < 25 x 10 <sup>9</sup> /l Návrat počtu trombocytov na ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Prerušte liečbu pomalidomidom. Pokračujte v liečbu pomalidomidom v dávke o 1 mg nižšej než predchádzajúca dávka.

ANC – Absolútny počet neutrofilov; KO – krvný obraz

Na začatie nového cyklu pomalidomidu musí byť počet neutrofilov ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l a počet trombocytov musí byť ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l. V prípade neutropénie má lekár zvážiť použitie rastových faktorov.

V prípade iných nežiaducich reakcií 3. alebo 4. stupňa, ktoré boli posúdené ako súvisiace s pomalidomidom, liečbu ukončíte a znovu nasadíte, až keď sa nežiaduca reakcia zmierni na ≤ 2. stupeň podľa uváženia lekára, pričom dávka znovu nasadenej liečby je o 1 mg nižšia.

Ak sa vyskytnú nežiaduce reakcie po znížení dávky na 1 mg, je potrebné liek vysadiť.

Neutropénia sa vyskytla u 45,3 % pacientov, ktorí dostávali pomalidomid a nízku dávku dexametazónu (Pom+LD-Dex) a u 19,5 % pacientov, ktorí dostávali vysokú dávku dexametazónu (HD-Dex). Neutropénia 3. alebo 4. stupňa sa vyskytla u 41,7 % pacientov, ktorí dostávali Pom+LD-Dex v porovnaní so 14,8 % pacientov, ktorí dostávali HD-Dex. U Pom+LD-Dex liečených pacientov bola závažná neutropénia zriedkavá (2,0 % pacientov), nevedla k vysadeniu liečby, súvisela s prerušením liečby u 21,0 % pacientov a so znížením dávky u 7,7 % pacientov.

Febrilná neutropénia (FN) sa vyskytla u 6,7 % pacientov, ktorí dostávali Pom+LD-Dex a u žiadneho pacienta, ktorý dostával HD-Dex. Všetky boli hlásené ako FN 3. alebo 4. stupňa. FN bola hlásená ako závažná u 4,0 % pacientov, súvisela s prerušením dávky u 3,7 % pacientov, a so znížením dávky u 1,3 % pacientov a nesúvisela s vysadením liečby.

Trombocytopenia sa vyskytla u 27,0 % pacientov, ktorí dostávali Pom+LD-Dex a u 26,8 % pacientov, ktorí dostávali HD-Dex. Trombocytopenia 3. alebo 4. stupňa sa vyskytla u 20,7 % pacientov, ktorí dostávali Pom+LD-Dex a u 24,2 % pacientov, ktorí dostávali HD-Dex. U Pom+LD-Dex liečených pacientov bola závažná trombocytopenia zriedkavá u 1,7 % pacientov, u 6,3 % pacientov viedla k zníženiu dávky, u 8 % pacientov k prerušeniu dávkovania a u 0,7 % pacientov k vysadeniu liečby.

### Manažment tromboembolických príhod

V klinických štúdiách pacienti profylakticky užívali kyselinu acetylsalicylovú alebo alternatívnu antitrombotickú liečbu. Odporúča sa antikoagulačná liečba, ak nie je kontraindikovaná (napr. kyselina acetylsalicylová, warfarín, heparín alebo klopidogrel), zvlášť u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi trombózy.

Je potrebné prijať opatrenia na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov tromboembolických príhod (napr. ukončenie fajčenia, kontrola hypertenzie a hyperlipidémie). Pacienti so známymi rizikovými faktormi tromboembólie, vrátane predchádzajúcej trombózy, majú byť starostlivo monitorovaní. Pacientom a lekárom sa odporúča pozorne sledovať známky a príznaky tromboembólie. Pacientov je potrebné poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyvinú príznaky, ako je dýchavičnosť, bolesť na hrudníku, opuchy rúk alebo nôh.

Použitie látok podporujúcich erytropoézu prináša riziko trombotických príhod vrátane tromboembólie. Preto sa majú látky stimulujúce erytropoézu, ako aj iné látky, ktoré môžu zvyšovať riziko tromboembolických príhod, používať opatrne.

Z dôvodu zvýšeného rizika venózne tromboembólie u pacientov s mnohopočetným myelómom sa neodporúčajú kombinované perorálne antikoncepčné tabletky. Ak pacientka v súčasnosti používa kombinovanú perorálnu antikoncepciu, má prejsť na inú účinnú metódu antikoncepcie; pozrite si, prosím, SPC a brožúru Program prevencie gravidity. Riziko venózne tromboembólie trvá počas 4 až 6 týždňov po prerušení užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie.

Ak sa u pacienta vyskytne tromboembolická príhoda, liečba sa má prerušiť a má sa začať štandardná antikoagulačná liečba. Keď sa pacient stabilizuje prostredníctvom antikoagulačnej liečby a zvládnu sa komplikácie tromboembolickej príhody, môže sa po zvážení prínosu a rizika znovu začať s liečbou pomalidomidom v začiatkovej dávke. Antikoagulačná liečba má v priebehu podávania pomalidomidu pokračovať.

Venózne embolické alebo trombotické príhody (VTE) sa vyskytli u 3,3 % pacientov, ktorí dostávali Pom+LD-Dex a 2,0 % pacientov, ktorí dostávali HD-Dex. Reakcie 3. alebo 4. stupňa sa vyskytli u 1,3 % pacientov, ktorí dostávali Pom+LD-Dex a nevyskytli sa u žiadneho pacienta, ktorý dostával HD-Dex. U Pom+LD-Dex liečených pacientov bola VTE hlásená ako závažná u 1,7 % pacientov, v klinických štúdiách neboli hlásené žiadne fatálne reakcie a VTE nesúvisela s vysadením dávky.

Frekvencie nežiaducich reakcií sú frekvencie, ktoré sa zaznamenali v ramene s pomalidomidom a dexametazónom v štúdiu CC-4047-MM-003 (n = 302) a z údajov po uvedení lieku na trh; časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ).

#### Všetky nežiaduce reakcie

##### Časté

Hlboká žilová trombóza a pľúcna embólia

#### Nežiaduce reakcie stupňa 3 – 4

##### Menej časté

Hlboká žilová trombóza a pľúcna embólia

## Infekcia

Pomalidomid môže spôsobovať neutropéniu, ktorá zapríčiňuje vyššiu náchylnosť pacienta na infekcie. Infekcia bola najčastejšou nehematologickou toxicitou. Väčšina týchto infekcií bola 3. – 4. stupňa, pneumónia a infekcie horných dýchacích ciest boli hlásené najčastejšie.

Má sa zvažovať profylaktická liečba antibiotikami (ak nie sú kontraindikované). Rozhodnutie o profylaktických opatreniach má nasledovať po starostlivom vyhodnotení individuálnych rizikových faktorov.

U pacientov s predchádzajúcou infekciou vírusom hepatitídy B (HBV), liečených pomalidomidom v kombinácii s dexametazónom, bola zriedkavo hlásená reaktivácia hepatitídy B. Niektoré z týchto prípadov progredovali do akútneho zlyhania pečene, čo malo za následok ukončenie liečby pomalidomidom. Pred začatím liečby pomalidomidom má byť stanovený status vírusu hepatitídy B. U pacientov, ktorí su pozitívni na HBV infekciu, sa odporúča konzultácia s lekárom, ktorý má skúsenosti s liečbou hepatitídy B. Opatrnosť sa odporúča pri kombinácii pomalidomidu s dexametazónom u pacientov s predchádzajúcou HBV infekciou, vrátane pacientov, ktorí sú anti-HBc pozitívni, ale HBsAg negatívni. Títo pacienti majú byť v priebehu liečby starostlivo monitorovaní pre prejavy a príznaky aktívnej HBV infekcie

## Periférna neuropatia

Pacienti s aktuálnou periférnou neuropatiou  $\geq 2$ . stupňa boli vylúčení z klinických štúdií. Periférna neuropatia, väčšinou 1. alebo 2. stupňa, sa vyskytla u 12,3 % pacientov, ktorí dostávali Pom + LD-Dex a u 10,7 % pacientov, ktorí dostávali HD-Dex. Reakcie 3. alebo 4. stupňa sa vyskytli u 1,0 % pacientov, ktorí dostávali Pom + LD-Dex a u 1,3 % pacientov, ktorí dostávali HD-Dex. V klinických štúdiách u pacientov liečených s Pom + LD-Dex nebola žiadna periférna neuropatia hlásená ako závažná a viedla k vysadeniu dávky u 0,3 % pacientov. Medián do nástupu neuropatie bol 2,1 týždňa, v rozsahu od 0,1 do 48,3 týždňa.

Medián do nástupu bol skorší u pacientov, ktorí dostávali HD-Dex v porovnaní s Pom + LD-Dex (1,3 týždňa oproti 2,1 týždňa). Medián do ústupu neuropatie bol 22,4 týždňa u pacientov, ktorí dostávali Pom+LD-Dex a 13,6 týždňa u pacientov, ktorí dostávali HD-Dex. Spodný limit 95 % CI bol 5,3 týždňa u pacientov liečených Pom +LD-Dex a 2,0 týždňa u pacientov, ktorí dostávali HD-Dex.

## Syndróm z rozpadu nádoru

Môže sa vyskytnúť syndróm z rozpadu nádoru. Pacienti vykazujúci pred liečbou vysokú nádorovú záťaž sú najviac ohrození syndrómom z rozpadu nádoru. Títo pacienti sa majú dôkladne sledovať a majú byť vykonané vhodné preventívne opatrenia.

## Alergická reakcia

Bol hlásený angioedém a závažné dermatologické reakcie. Pacienti so závažnými alergickými reakciami súvisiacimi s talidomidom alebo lenalidomidom v anamnéze boli z klinických štúdií vylúčení. Títo pacienti môžu mať vyššie riziko hypersenzitívnych reakcií, a preto nemajú užívať pomalidomid. Pri kožnom výseve 2.-3. stupňa sa má zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby pomalidomidom. Liečba pomalidomidom sa musí natrvalo ukončiť pri angioedéme, kožnom výseve 4. stupňa, exfoliatívnom alebo bulóznom výseve a nesmie sa v nej znova pokračovať.

## Závrat a zmätenosť

V súvislosti s pomalidomidom bol hlásený závrat a zmätenosť. Pacienti sa musia vyhýbať situáciám, pri ktorých závrat a zmätenosť môžu predstavovať problém a nemôžu bez predchádzajúcej lekárskej konzultácie užívať iné lieky, ktoré môžu spôsobovať závrat alebo zmätenosť. Tento stav sa môže zmierniť užívaním pomalidomidu vo večerných hodinách.

## Intersticiálna choroba pľúc

Pri liečbe pomalidomidom bola pozorovaná intersticiálna choroba pľúc (Interstitial lung disease – ILD) a súvisiace udalosti, vrátane prípadov pneumonitídy. Nástup respiračných príznakov je obvykle do 6 mesiacov od začiatku liečby, avšak vyskytli sa prípady ILD približne 18 mesiacov po začatí liečby pomalidomidom. ILD obvykle ustúpi pri liečbe steroidmi a trvalom vysadení pomalidomidu. Pacienti s akútnym nástupom alebo nevysvetleným zhoršením pľúcnych príznakov majú byť dôkladne vyšetrení za účelom vylúčenia ILD. Pomalidomid sa má vysadiť do doby prešetrenia týchto príznakov a ak sa potvrdí ILD, má sa začať príslušná liečba. Podávanie pomalidomidu sa môže obnoviť iba po dôkladnom vyhodnotení prínosov a rizík.

## Srdcové zlyhanie

Boli pozorované prípady srdcového zlyhania a súvisiacich udalostí, vrátane kongestívneho srdcového zlyhania, akútneho srdcového zlyhania a akútneho pľúcneho edému, najmä u pacientov s existujúcim ochorením srdca alebo kardiálnymi rizikovými faktormi ako hypertenzia. Väčšina týchto udalostí sa vyskytla do 6 mesiacov od začiatku liečby pomalidomidom. U pacientov s ochorením srdca alebo rizikovými faktormi sa majú sledovať známky a príznaky srdcového zlyhania. Analýza bezpečnosti tiež preukázala, že pomalidomid môže spôsobiť fibriláciu predsiení, ktorá môže prívodiť srdcové zlyhanie.

## Poruchy pečene

U pacientov liečených pomalidomidom boli pozorované výrazne zvýšené hladiny alanínaminotransferázy a bilirubínu. Boli hlásené aj prípady hepatitídy, ktoré viedli k ukončeniu liečby pomalidomidom. Počas prvých 6 mesiacov liečby pomalidomidom a následne podľa klinickej indikácie sa odporúča pravidelné monitorovanie funkcie pečene.

## Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky

Bezpečné používanie lieku Imnovid je prvoradé.

Je potrebné hlásiť podozrenia na nežiaduce účinky (aj prípady podozrenia na graviditu alebo potvrdenú graviditu alebo expozíciu plodu). Formulár na hlásenie nežiaduceho účinku a Formulár na hlásenie tehotenstva je súčasťou týchto materiálov a má sa zasielať spoločnosti Celgene:

## Kontaktné údaje:

Celgene, s.r.o., Prievozská 4B, 821 09 Bratislava, Tel: + 421 2 32 638 002, Fax: + 421 2 32 784 000  
email: [drugsafetyslovakia@celgene.com](mailto:drugsafetyslovakia@celgene.com)