

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Pomalidomide Sandoz 1 mg  
Pomalidomide Sandoz 2 mg  
Pomalidomide Sandoz 3 mg  
Pomalidomide Sandoz 4 mg  
tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Pomalidomide Sandoz 1 mg tvrdé kapsuly  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 1 mg pomalidomidu.

Pomalidomide Sandoz 2 mg tvrdé kapsuly  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 2 mg pomalidomidu.

Pomalidomide Sandoz 3 mg tvrdé kapsuly  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 3 mg pomalidomidu.

Pomalidomide Sandoz 4 mg tvrdé kapsuly  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 4 mg pomalidomidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula)

Pomalidomide Sandoz 1 mg tvrdé kapsuly  
Tvrdá želatínová kapsula so žltým telom a červeným uzáverom s bielym axiálne vytlačeným nápisom "PLM 1" na tele kapsuly. Veľkosť kapsuly 4 (približná dĺžka 14,3 mm).

Pomalidomide Sandoz 2 mg tvrdé kapsuly  
Tvrdá želatínová kapsula s oranžovým telom a červeným uzáverom s bielym axiálne vytlačeným nápisom "PLM 2" na tele kapsuly. Veľkosť kapsuly 2 (približná dĺžka 18 mm).

Pomalidomide Sandoz 3 mg tvrdé kapsuly  
Tvrdá želatínová kapsula s tyrkysovým telom a červeným uzáverom s bielym axiálne vytlačeným nápisom "PLM 3" na tele kapsuly. Veľkosť kapsuly 2 (približná dĺžka 18 mm).

Pomalidomide Sandoz 4 mg tvrdé kapsuly  
Tvrdá želatínová kapsula s tmavomodrým telom a červeným uzáverom s bielym axiálne vytlačeným nápisom "PLM 4" na tele kapsuly. Veľkosť kapsuly 2 (približná dĺžka 18 mm).

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Pomalidomide Sandoz v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí podstúpili aspoň jeden predchádzajúci terapeutický režim zahŕňajúci lenalidomid.

Pomalidomide Sandoz v kombinácii s dexametazónom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali najmenej dva predchádzajúce terapeutické režimy zahŕňajúce lenalidomid a bortezomib a pri poslednej liečbe sa u nich preukázala progresia ochorenia.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa musí začať a sledovať pod dohľadom lekárov, ktorí majú skúsenosti s liečbou mnohopočetného myelómu.

V podávaní tejto dávky sa pokračuje alebo sa dávka upraví na základe klinických a laboratórnych nálezov (pozri časť 4.4).

##### Dávkovanie

###### *Pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom*

Odporúčaná začiatková dávka je 4 mg pomalidomidu užívaná perorálne raz denne v 1. až 14. deň opakovaných 21-dňových cyklov.

Pomalidomid sa podáva v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom, ako je uvedené v tabuľke 1. Odporúčaná začiatková dávka bortezomibu je 1,3 mg/m<sup>2</sup> podávaná raz denne intravenózne alebo subkutánne, v dňoch uvedených v tabuľke 1. Odporúčaná dávka dexametazónu je 20 mg užívaná perorálne raz denne, v dňoch uvedených v tabuľke 1.

V liečbe pomalidomidom v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom sa má pokračovať až do progresie ochorenia alebo do výskytu neprijateľnej toxicity.

##### **Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie pre pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom**

Cyklus 1-8	Deň (z 21-dňového cyklu)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomid (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	•			•				•			•										
Dexametazón (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									

Od cyklu č.9	Deň (z 21-dňového cyklu)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomid (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	•							•													
Dexametazón (20 mg) *	•	•						•	•												

\* Pre pacientov vo veku > 75 rokov pozri Osobitné populácie.

##### Úprava dávky alebo prerušenie podávania pomalidomidu

Pred začatím nového cyklu pomalidomidu musí byť počet neutrofilov  $\geq 1 \times 10^9/l$  a počet trombocytov musí byť  $\geq 50 \times 10^9/l$ .

Pokyny na prerušenie liečby alebo zníženie dávky v súvislosti s nežiaducimi reakciami pomalidomidu sú uvedené v tabuľke 2 a úrovne dávok sú definované v tabuľke 3 nižšie:

**Tabuľka 2: Pokyny pre úpravu dávky pomalidomidu<sup>∞</sup>**

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)	Prerušte liečbu pomalidomidom na zvyšok cyklu. Sledujte týždenne CBC***.
Návrat ANC na ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l	Obnovte liečbu pomalidomidom o jednu dávku nižšiu než bola predchádzajúca dávka.
Každý ďalší pokles na < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Prerušte liečbu pomalidomidom.
Návrat ANC na ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l	Obnovte liečbu pomalidomidom o jednu dávku nižšiu než bola predchádzajúca dávka.
<b>Trombocytopénia</b> Počet trombocytov < 25 x 10 <sup>9</sup> /l	Prerušte liečbu pomalidomidom na zvyšok cyklu. Sledujte týždenne CBC***.
Návrat počtu trombocytov na ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Obnovte liečbu pomalidomidom o jednu dávku nižšiu než bola predchádzajúca dávka.
Každý ďalší pokles na < 25 x 10 <sup>9</sup> /l	Prerušte liečbu pomalidomidom.
Návrat počtu trombocytov ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Obnovte liečbu pomalidomidom o jednu dávku nižšiu než bola predchádzajúca dávka.
<b>Vyrážka</b> Vyrážka = 2.-3. stupeň	Zvážte ukončenie alebo prerušenie liečby pomalidomidom.
Vyrážka = 4. stupeň alebo výskyt pľuzgierov (vrátane angioedému, anafylaktickej reakcie, exfoliatívneho alebo bulózneho kožného výsevu alebo pri podozrení na Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN) alebo liekovú reakciu eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS))	Natrvalo ukončíte liečbu pomalidomidom (pozri časť 4.4).
<b>Iné</b> Iné nežiaduce reakcie ≥ 3. stupeň súvisiace s pomalidomidom	Prerušte liečbu pomalidomidom na zvyšok cyklu. Pokračujte v ďalšom cykle o jednu dávku nižšiu ako predchádzajúca dávka (nežiaduca reakcia musí vymiznúť alebo sa musí zlepšiť na stupeň ≤ 2 pred opätovným začatím dávkovania).

<sup>∞</sup> Pokyny na úpravu dávky v tejto tabuľke sa vzťahujú na pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazón a na pomalidomid v kombinácii s dexametazónom.

\* V prípade neutropénie má lekár zvážiť použitie rastových faktorov.

\*\*ANC – absolútny počet neutrofilov

\*\*\*CBC – kompletný krvný obraz

**Tabuľka 3: Zníženie dávky pomalidomidu<sup>∞</sup>**

Úroveň dávky	Perorálna dávka pomalidomidu
Začiatková dávka	4 mg
Úroveň dávky -1	3 mg
Úroveň dávky -2	2 mg
Úroveň dávky -3	1 mg

<sup>∞</sup>Zníženie dávky v tejto tabuľke sa vzťahuje na pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom a na pomalidomid v kombinácii s dexametazónom.

Ak sa po znížení dávky na 1 mg vyskytnú nežiaduce reakcie, liečba sa má prerušiť.

Silné inhibitory CYP1A2

Ak sa súbežne s pomalidomidom podávajú silné inhibitory CYP1A2 (napr. ciprofloxacín, enoxacín a fluvoxamín), dávka pomalidomidu sa má znížiť o 50 % (pozri časti 4.5 a 5.2)

Úprava dávky alebo prerušenie podávania bortezomibu

Pokyny pre lekárov na prerušenie liečby alebo zníženie dávky v súvislosti s nežiaducimi reakciami bortezomibu sú v súhrne charakteristických vlastností bortezomibu.

Úprava dávky alebo prerušenie podávania dexametazónu

Pokyny na prerušenie liečby alebo zníženie dávky pri nežiaducich reakciách súvisiacich s nízkou dávkou dexametazónu sú v tabuľkách 4 a 5 nižšie. Prerušenie liečby a obnovenie dávkovania je však na uvážení lekára podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku.

**Tabuľka 4: Pokyny na úpravu dávky dexametazónu**

Toxicita	Úprava dávky
Dyspepsia = 1.-2. stupňa	Udržujte dávku a liečte blokátormi histamínu (H2) alebo podobnými liekmi. Pri pretrvávajúcom príznakovi znížte dávku o jednu úroveň.
Dyspepsia $\geq$ 3. stupňa	Prerušte podávanie až do zvládnutia príznakov. Pridajte H2 blokátor alebo podobný liek a pokračujte v dávke o jednu úroveň nižšej ako bola predchádzajúca dávka.
Edém $\geq$ 3. stupňa	Použite diuretiká podľa potreby a znížte dávku o jednu úroveň.
Zmätenosť alebo zmena nálady $\geq$ 2. stupňa	Prerušte podávanie až do vymiznutia príznakov. Pokračujte v dávke o jednu úroveň nižšej ako bola predchádzajúca dávka.
Svalová slabosť $\geq$ 2. stupňa	Prerušte podávanie až do zlepšenia svalovej slabosti na $\leq$ 1. stupeň. Pokračujte v dávke o jednu úroveň nižšej ako bola predchádzajúca dávka.
Hyperglykémia $\geq$ 3. stupňa	Znížte dávku o jednu úroveň. Podľa potreby liečte inzulínom alebo perorálnymi antidiabetikami.
Akútna pankreatitída	Vysaďte dexametazón z terapeutického režimu.
Ostatné nežiaduce reakcie $\geq$ 3. stupňa súvisiace s dexametazónom	Zastavte podávanie dexametazónu, kým sa nežiaduca reakcia nezlepší na $\leq$ 2. stupeň. Pokračujte v dávke o jednu úroveň nižšej ako predchádzajúca dávka.

Ak sa zotavenie z toxicity predĺži na viac ako 14 dní, pokračujte v dávke dexametazónu o jednu úroveň nižšej ako predchádzajúca dávka.

**Tabuľka 5: Zníženie dávky dexametazónu**

Úroveň dávky	≤ 75 rokov Dávka (cyklus 1-8: dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 z 21-dňového cyklu Cyklus ≥ 9: deň 1, 2, 8, 9 z 21-dňového cyklu)	> 75 rokov Dávka (cyklus 1-8: dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 z 21-dňového cyklu Cyklus ≥ 9: deň 1, 2, 8, 9 z 21-dňového cyklu)
Začiatková dávka	20 mg	10 mg
Úroveň dávky -1	12 mg	6 mg
Úroveň dávky -2	8 mg	4 mg

Dexametazón sa musí vysadiť, ak pacient vo veku ≤ 75 rokov netoleruje dávku 8 mg alebo pacient vo veku > 75 rokov netoleruje dávku 4 mg.

V prípade trvalého ukončenie ktorejkoľvek zložky liečebného režimu je rozhodnutie o pokračovaní v liečbe ostatnými liekmi na uvážení lekára.

#### *Pomalidomid v kombinácii s dexametazónom*

Odporúčaná začiatková dávka je 4 mg pomalidomidu užívaná perorálne raz denne v dňoch 1 až 21 každého 28-dňového cyklu.

Odporúčaná dávka dexametazónu je 40 mg užívaná perorálne raz denne v dňoch 1, 8, 15 a 22 každého 28-dňového cyklu.

Liečba pomalidomidom v kombinácii s dexametazónom má pokračovať až do progresie ochorenia alebo do výskytu neprijateľnej toxicity.

#### *Úprava dávky alebo prerušenie podávania pomalidomidu*

Pokyny na prerušenie liečby alebo zníženie dávky z dôvodu nežiaducich reakcií súvisiacich s pomalidomidom sú uvedené v tabuľkách 2 a 3.

#### *Úprava dávky alebo prerušenie podávania dexametazónu*

Pokyny na úpravu dávky z dôvodu nežiaducich reakcií súvisiacich s dexametazónom sú v tabuľke 4. Pokyny na zníženie dávky z dôvodu nežiaducich reakcií súvisiacich s dexametazónom sú nižšie v tabuľke 6.

Prerušenie liečby/obnovenie dávkovania je však na uvážení lekára podľa aktuálneho súhrnu charakteristických vlastností lieku.

**Tabuľka 6: Zníženie dávky dexametazónu**

Úroveň dávky	≤ 75 rokov Dni 1, 8, 15 a 22 z každého 28-dňového cyklu	> 75 rokov Dni 1, 8, 15 a 22 z každého 28-dňového cyklu
Začiatková dávka	40 mg	20 mg
Úroveň dávky -1	20 mg	12 mg
Úroveň dávky -2	10 mg	8 mg

Dexametazón sa musí vysadiť, ak pacient vo veku ≤ 75 rokov netoleruje dávku 10 mg alebo pacient vo veku > 75 rokov netoleruje dávku 8 mg.

#### Osobitné populácie

### *Starší ľudia*

Nie je potrebná žiadna úprava dávky pomalidomidu.

### *Pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom*

U pacientov vo veku > 75 rokov je začiatková dávka dexametazónu:

- Cyklus 1 až 8: 10 mg raz denne v dňoch 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 a 12 každého 21-dňového cyklu
- Cyklus 9 a ďalšie: 10 mg raz denne v dňoch 1, 2, 8 a 9 každého 21-dňového cyklu.

### *Pomalidomid v kombinácii s dexametazónom*

U pacientov vo veku > 75 rokov je úvodná dávka dexametazónu:

- 20 mg raz denne v 1., 8., 15. a 22. deň každého 28-dňového cyklu.

### *Porucha funkcie pečene*

Pacienti s hodnotou celkového bilirubínu v sére > 1,5 x ULN (horná hranica normálneho rozmedzia) boli z klinických štúdií vylúčení. Porucha funkcie pečene má mierny vplyv na farmakokinetiku pomalidomidu (pozri časť 5.2). U pacientov s poruchou funkcie pečene, definovanou podľa kritérií Childa-Pugha, nie je potrebná žiadna úprava začiatkovej dávky pomalidomidu. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa však majú starostlivo sledovať nežiaduce reakcie a podľa potreby sa má znížiť dávka alebo prerušiť podávanie pomalidomidu.

### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky pomalidomidu. V dňoch hemodialýzy majú pacienti užiť dávku pomalidomidu po hemodialýze.

### *Pediatrická populácia*

Neexistuje žiadne relevantné použitie pomalidomidu u detí vo veku 0-17 rokov v indikácii mnohopočetného myelómu.

Mimo schválených indikácií sa pomalidomid skúmal u detí vo veku 4 až 18 rokov s rekurentnými alebo progresívnymi nádormi mozgu, výsledky klinických štúdií však neumožnili dospieť k záveru, že prínosy takéhoto použitia prevažujú nad rizikami. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2.

## Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tvrde kapsuly Pomalidomide Sandoz sa majú užívať perorálne každý deň v rovnakom čase. Kapsuly sa nemajú otvárať, lámať ani žuvať (pozri časť 6.6). Kapsuly sa majú prehltnúť celé, najlepšie s vodou, s jedlom alebo bez jedla. Ak pacient zabudne užiť dávku pomalidomidu v jeden deň, potom má nasledujúci deň užiť normálnu predpísanú dávku. Pacienti si nemajú upravovať dávku, aby nahradili vynechanú dávku z predchádzajúcich dní.

Odporúča sa zatlačiť len na jeden koniec kapsuly, aby sa dala vybrať z blistra, čím sa zníži riziko deformácie alebo rozlomenia kapsuly.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Tehotenstvo.
- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, pokiaľ nie sú splnené všetky podmienky Programu prevencie tehotenstva (*Pregnancy Prevention Program*, PPP) (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Mužskí pacienti, ktorí nie sú schopní dodržiavať alebo splňať požadované antikoncepčné opatrenia (pozri časť 4.4).
- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Teratogenita

Pomalidomid sa nesmie užívať počas tehotenstva, pretože sa očakáva teratogénny účinok. Pomalidomid je štrukturálne príbuzný s talidomidom. Talidomid je známy ľudský teratogén, ktorý spôsobuje závažné život ohrozujúce vrodené chyby. Zistilo sa, že pomalidomid je teratogénny u potkanov a králikov, keď sa podáva počas obdobia hlavnej organogenézy (pozri časť 5.3). Podmienky Programu prevencie tehotenstva musia byť splnené u všetkých pacientok, pokiaľ neexistuje spoľahlivý dôkaz, že žena nemôže otehotnieť.

#### Kritériá pre ženy, ktoré nemôžu otehotnieť

Pacientka alebo partnerka pacienta nemôže otehotnieť, ak spĺňa aspoň jedno z nasledovných kritérií:

- Vek  $\geq$  50 rokov a prirodzená amenorea  $\geq$  1 roka (amenorea po liečbe rakoviny alebo počas dojčenia nevyklučuje plodnosť)
- Predčasné zlyhanie vaječníkov potvrdené špecialistom – gynekológom.
- Predošlá bilaterálna salpingo-ooforektómia alebo hysterektómia.
- Genotyp XY, Turnerov syndróm, agenéza maternice.

#### Poradenstvo

U žien, ktoré môžu otehotnieť, je pomalidomid kontraindikovaný, pokiaľ nie sú splnené všetky nasledovné podmienky:

- Uvedomuje si očakávané teratogénne riziko pre plod.
- Rozumie potrebe účinnej antikoncepcie používanej bez prerušenia počas najmenej 4 týždňov pred začatím liečby, počas celého trvania liečby a najmenej 4 týždne po ukončení liečby.
- Aj keď má žena vo fertilnom veku amenoreu, musí dodržiavať všetky odporúčania ohľadne používania účinnej antikoncepcie.
- Má byť schopná dodržiavať účinné antikoncepčné opatrenia.
- Je informovaná a uvedomuje si potenciálne dôsledky tehotenstva a potrebu rýchlej konzultácie v prípade možného tehotenstva.
- Uvedomuje si, že je potrebné začať s liečbou hneď ako je pomalidomid vydaný po negatívnom tehotenskom teste.
- Rozumie potrebe a súhlasí s tehotenskými testami aspoň každé 4 týždne okrem prípadu potvrdenej sterilizácie vajíčkovodov.
- Potvrdí, že rozumie rizikám a nevyhnutným preventívnym opatreniam spojeným s užívaním pomalidomidu.

Predpisujúci lekár musí v prípade ženy vo fertilnom veku zabezpečiť aby:

- Pacientka spĺňala podmienky Programu prevencie tehotenstva, vrátane uistenia, že týmto podmienkam dostatočne porozumela.
- Pacientka vyššie uvedené podmienky potvrdila.

U mužských pacientov užívajúcich pomalidomid farmakokinetické údaje preukázali, že pomalidomid je počas liečby prítomný v ľudskej sperme. Ako preventívne opatrenie a vzhľadom na osobitné populácie s potenciálne predĺženým časom eliminácie, ako je porucha funkcie pečene, musia všetci pacienti mužského pohlavia užívajúci pomalidomid spĺňať nasledovné podmienky:

- Uvedomuje si očakávané teratogénne riziko v prípade pohlavného styku s tehotnou ženou alebo ženou vo fertilnom veku.
- Rozumie potrebe používania kondómu, ak má pohlavný styk s tehotnou ženou alebo ženou vo fertilnom veku, a ktorá nepoužíva účinnú antikoncepciu, počas trvania liečby, počas jej prerušenia a počas 7 dní po prerušení dávkovania a/alebo po ukončení liečby. Týka sa to aj mužov po vazektómii, ktorí majú používať kondóm, ak majú pohlavný styk s tehotnou ženou alebo ženou vo fertilnom veku, pretože semenná tekutina môže stále obsahovať pomalidomid, aj keď neobsahuje spermie.
- Berie na vedomie, že ak jeho partnerka otehotnie počas obdobia, kedy on užíva pomalidomid alebo 7 dní po skončení užívania pomalidomidu, má okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára,

a že sa odporúča poslať partnerku k špecialistovi z odboru teratológie alebo k lekárovi so skúsenosťami v teratológii na vyšetrenie a konzultáciu.

### Antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku musia používať aspoň jednu z účinných metód antikoncepcie počas najmenej 4 týždňov pred liečbou, počas liečby a počas aspoň 4 týždňov po liečbe pomalidomidom, dokonca aj v prípade jej prerušenia, pokiaľ sa pacientka nezaviaže k úplnej a nepretržitej sexuálnej abstinencii potvrdenej na mesačnej báze. Ak ešte nebola zavedená účinná antikoncepcia, pacientka sa musí odporučiť k špecialistovi - gynekológovi, ktorý jej poradí s výberom vhodnej antikoncepcie, aby mohla s antikoncepciou začať.

Za príklady vhodných metód antikoncepcie možno považovať nasledovné:

- Implantát
- Vnútromaternicový systém uvoľňujúci levonorgestrel
- Depotný medroxyprogesterónacetát
- Sterilizácia vajíčkovodov
- Sexuálny styk výhradne s partnerom, ktorý podstúpil vazektómiu, pričom vazektómia musí byť overená dvomi negatívnymi rozbormi spermy
- Tabletky inhibujúce ovuláciu obsahujúce iba progesterón (t.j. dezogestrel)

Z dôvodu zvýšeného rizika venózneho trombembolizmu u pacientov s mnohopočetným myelómom užívajúcich pomalidomid a dexametazón sa kombinované perorálne antikoncepčné tabletky neodporúčajú (pozri tiež časť 4.5). Ak pacientka v súčasnosti používa kombinovanú perorálnu antikoncepciu, má prejsť na jednu z vyššie uvedených účinných metód antikoncepcie. Riziko venózneho trombembolizmu pretrváva 4 až 6 týždňov po vysadení kombinovanej perorálnej antikoncepcie. Účinnosť antikoncepčných steroidov sa môže znížiť počas súbežnej liečby dexametazónom (pozri časť 4.5).

Implantáty a vnútromaternicové systémy uvoľňujúce levonorgestrel sú spojené so zvýšeným rizikom infekcie v čase zavedenia a nepravidelného vaginálneho krvácania. Antibiotická profylaxia sa má zvážiť najmä u pacientiek s neutropéniou.

Zavedenie vnútromaternicového telieska uvoľňujúceho med' sa neodporúča z dôvodu potenciálnych rizík infekcie v čase zavádzania a nadmernej straty menštruačnej krvi, čo môže ohroziť pacientky so závažnou neutropéniou alebo závažnou trombocytopeniou.

### Tehotenský test

U žien vo fertilnom veku sa musia v súlade s lokálnou praxou vykonať pod lekársnym dohľadom tehotenské testy minimálne s citlivosťou 25 mIU/ml, ako je uvedené nižšie. Táto požiadavka zahŕňa aj ženy vo fertilnom veku, ktoré dodržiavajú úplnú a nepretržitú sexuálnu abstinenciu.

V ideálnom prípade by tehotenský test, vystavenie receptu a výdaj lieku mali prebehnúť v ten istý deň. Výdaj pomalidomidu ženám vo fertilnom veku sa má uskutočniť do 7 dní od predpisania lieku.

#### *Pred začatím liečby*

Tehotenský test sa má vykonať pod lekársnym dohľadom počas konzultácie, keď je predpísaný pomalidomid, alebo 3 dni pred návštevou u predpisujúceho lekára, keď pacientka už aspoň 4 týždne používala účinnú antikoncepciu. Tento test má zabezpečiť, aby pacientka nebola tehotná pri začatí liečby pomalidomidom.

#### *Sledovanie a ukončenie liečby*

Tehotenský test pod lekársnym dohľadom sa má opakovať minimálne každé 4 týždne, vrátane minimálne 4 týždňov po ukončení liečby, s výnimkou prípadu potvrdenej sterilizácie vajíčkovodov. Tieto tehotenské testy sa majú vykonávať v deň návštevy predpisujúceho lekára alebo počas 3 dní pred návštevou u predpisujúceho lekára.



### Ďalšie preventívne opatrenia

Pacienti majú byť poučení o tom, že nikdy nesmú dať tento liek inej osobe a po ukončení liečby majú vrátiť všetky nepoužité kapsuly svojmu lekárnikovi.

Pacienti nesmú darovať krv, spermu ani spermie počas liečby (vrátane prerušenia dávkovania) a minimálne 7 dní po ukončení užívania pomalidomidu.

Zdravotnícki pracovníci a opatrovatelia majú pri manipulácii s blistrom alebo kapsulou používať jednorazové rukavice. Ženy, ktoré sú tehotné alebo majú podozrenie, že by mohli byť tehotné, nesmú s blistrom alebo s kapsulou manipulovať (pozri časť 6.6).

### Edukačné materiály, obmedzenia predpisovania a vydávania lieku

Držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne zdravotníckym pracovníkom edukačné materiály, ktorých cieľom je, aby boli schopní poradiť pacientom, ako zabrániť vystaveniu plodu pomalidomidu, zdôrazniť upozornenia týkajúce sa očakávaných teratogénnych účinkov pomalidomidu, poskytnúť rady týkajúce sa antikoncepcie pred začatím liečby a poskytnúť usmernenia o potrebe vykonania tehotenských testov. Predpisujúci lekár musí informovať pacienta o očakávanom teratogénnom riziku a o prísnych opatreniach na prevenciu tehotenstva, ako je uvedené v Programe prevencie tehotenstva a poskytnúť pacientom príslušnú príručku pre pacienta, kartu pacienta a/alebo ekvivalentnú pomôcku podľa dohody s príslušným štátnym orgánom. V spolupráci s príslušným štátnym orgánom sa zaviedol program kontrolovaného prístupu, ktorý zahŕňa používanie karty pacienta a/alebo ekvivalentnej pomôcky na predpisovanie a/alebo kontrolu výdaja lieku a zbieranie informácií o indikácii za účelom sledovania používania lieku mimo schválenej indikácie v rámci národného územia. V ideálnom prípade by tehotenský test, predpísanie receptu a výdaj lieku mali prebehnúť v ten istý deň. U žien vo fertilnom veku, sa má výdaj pomalidomidu uskutočniť v priebehu 7 dní od predpísania a po negatívnom výsledku tehotenského testu uskutočneného pod dohľadom lekára. Pre ženy vo fertilnom veku sa môže na jednom lekárskom predpise predpísať liek na obdobie maximálne 4 týždňov liečby podľa schválených indikačných dávkovacích režimov schválených pre jednotlivé indikácie (pozri časť 4.2), a pre všetkých ostatných pacientov sa môže predpísať na jednom lekárskom predpise na maximálne 12 týždňov.

### Hematologické príhody

Neutropénia bola najčastejšie hlásenou hematologickou nežiaducou reakciou 3. alebo 4. stupňa u pacientov s relapsujúcim/refraktérnym mnohopočetným myelómom, po ktorej nasledovala anémia a trombocytopénia. U pacientov treba sledovať výskyt hematologických nežiaducich reakcií, hlavne neutropénie. Pacienti majú byť poučení, aby ihneď hlásili febrilné epizódy. Lekári majú u pacientov sledovať prejavy krvácania vrátane epistaxy, najmä pri súbežnom užívaní liekov, o ktorých je známe, že zvyšujú riziko krvácania (pozri časť 4.8). Kompletný krvný obraz sa má sledovať na začiatku liečby, týždenne počas prvých 8 týždňov a potom mesačne. Môže byť potrebná úprava dávky (pozri časť 4.2). Pacienti môžu vyžadovať použitie krvných derivátov a/alebo rastových faktorov.

### Trombembolické príhody

U pacientov užívajúcich pomalidomid buď v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom alebo v kombinácii s dexametazónom sa vyvinuli venózne trombembolické príhody (predovšetkým hlboká žilová trombóza a pľúcna embólia) a arteriálne trombotické príhody (infarkt myokardu a cerebrovaskulárna príhoda) (pozri časť 4.8). Pacienti so známymi rizikovými faktormi pre trombembóliu – vrátane predchádzajúcej trombózy – majú byť dôkladne monitorovaní. Je potrebné prijať opatrenia na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia). Pacientom a lekárom sa odporúča pozorne sledovať prejavy a príznaky trombembólie. Pacientov je potrebné poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyvinú príznaky, ako je dýchavičnosť, bolesť na hrudníku, opuchy rúk alebo nôh. Odporúča sa antikoagulačná

liečba (pokiaľ nie je kontraindikovaná); (ako je kyselina acetylsalicylová, warfarín, heparín alebo klopidogrel), predovšetkým u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi trombózy.

Rozhodnutie o prijatí profylaktických opatrení sa má uskutočniť po dôkladnom zhodnotení základných rizikových faktorov u jednotlivých pacientov. V klinických štúdiách pacienti dostávali profylakticky kyselinu acetylsalicylovú alebo alternatívnu antitrombotickú liečbu. Použitie erytropoetických látok prináša riziko trombotických príhod vrátane trombembólie. Preto sa erytropoetické látky, ako aj iné látky, ktoré môžu zvyšovať riziko trombembolických príhod, majú používať s opatrnosťou.

#### Poruchy činnosti štítnej žľazy

Pozorovali sa prípady hypotyreózy. Pred začatím liečby sa odporúča optimalizovať kontrolu pridružených (komorbidných) ochorení, ktoré ovplyvňujú činnosť štítnej žľazy. Odporúča sa základné počiatočné a potom priebežné monitorovanie činnosti štítnej žľazy.

#### Periférna neuropatia

Pacienti s prebiehajúcou periférnou neuropatiou  $\geq 2$ . stupňa boli vylúčení z klinických štúdií s pomalidomidom. Pri zvažovaní liečby pomalidomidom u týchto pacientov je potrebná opatrnosť.

#### Významná srdcová dysfunkcia

Pacienti s významnou srdcovou dysfunkciou (kongestívne srdcové zlyhanie [trieda III alebo IV podľa NYHA], infarkt myokardu v priebehu 12 mesiacov od začiatku štúdie, nestabilná alebo nedostatočne kontrolovaná angína pectoris) boli vylúčení z klinických štúdií s pomalidomidom. Boli hlásené srdcové príhody vrátane kongestívneho srdcového zlyhania, pľúcneho edému a fibrilácie predsiení (pozri časť 4.8), najmä u pacientov s preexistujúcim srdcovým ochorením alebo kardiálnymi rizikovými faktormi. Pri zvažovaní liečby pomalidomidom u týchto pacientov je potrebná opatrnosť, vrátane pravidelného monitorovania prejavov alebo príznakov srdcových príhod.

#### 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.

#### Druhé primárne malignity

U pacientov užívajúcich pomalidomid boli hlásené druhé primárne malignity ako nemelanómové nádory kože (pozri časť 4.8). Lekári majú starostlivo zhodnotiť stav pacientov pred liečbou a počas liečby použitím štandardného skríningu pre výskyt druhých primárnych malignít a začať liečbu podľa indikácie.

#### Alergické reakcie a závažné kožné reakcie

Pri používaní pomalidomidu boli hlásené angioedém, anafylaktická reakcia a závažné dermatologické reakcie vrátane SJS, TEN a DRESS (pozri časť 4.8). Predpisujúci lekári majú pacientov informovať o prejavoch a príznakoch týchto reakcií a povedať im, aby v prípade rozvoja týchto príznakov ihneď vyhľadali lekársku starostlivosť. Podávanie pomalidomidu sa musí ukončiť pri exfoliatívnom alebo bulóznom výseve alebo pri podozrení na SJS, TEN alebo DRESS a nemá sa obnoviť ani po odznení týchto reakcií. Pacienti so závažnými alergickými reakciami súvisiacimi s talidomidom alebo lenalidomidom v predchádzajúcej anamnéze boli vylúčení z klinických štúdií. Títo pacienti môžu mať vyššie riziko hypersenzitívnych reakcií, a preto nemajú užívať pomalidomid. Pri 2.-3. stupni kožnej vyrážky sa má zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby pomalidomidom. Liečba pomalidomidom sa musí natrvalo ukončiť pri angioedéme a anafylaktickej reakcii.

#### Závrat a zmätenosť

V súvislosti s pomalidomidom sa zaznamenali závraty a stavy zmätenosti. Pacienti sa musia vyhýbať situáciám, pri ktorých závrat a zmätenosť môžu predstavovať problém a nesmú bez predchádzajúcej lekárskej konzultácie užívať iné lieky, ktoré môžu spôsobovať závrat alebo zmätenosť.

### Intersticiálna pľúcna choroba (*Interstitial lung disease - ILD*)

Pri liečbe pomalidomidom boli pozorované ILD a súvisiace udalosti, vrátane prípadov pneumonitídy. 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 zhodnotení prínosov a rizík.

### Poruchy funkcie pečene

U pacientov liečených pomalidomidom boli pozorované výrazne zvýšené hladiny alanínaminotransferázy a bilirubínu (pozri časť 4.8). 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.

### Infekcie

U pacientov s predchádzajúcou infekciou vírusom hepatitídy B (HBV) liečených pomalidomidom v kombinácii s dexametazónom boli hlásené zriedkavé reaktivácie hepatitídy B. Niektoré z týchto prípadov progredovali do akútneho zlyhania pečene, čo malo za následok ukončenie liečby pomalidomidom. Pred začatím liečby pomalidomidom sa má zistiť stav vírusu hepatitídy B. U pacientov s pozitívnym testom 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.

### Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

V súvislosti s používaním pomalidomidu boli hlásené prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie, vrátane smrteľných prípadov. PML bola hlásená niekoľko mesiacov až niekoľko rokov po začatí liečby pomalidomidom. Vo všeobecnosti boli tieto prípady hlásené u pacientov, ktorí súbežne užívali dexametazón alebo predtým podstupovali liečbu inou imunosupresívnou chemoterapiou. Lekári majú pacientov pravidelne sledovať a u pacientov s novými alebo so zhoršujúcimi sa neurologickými, kognitívnymi alebo behaviorálnymi prejavmi alebo symptómami majú pri diferenciálnej diagnostike zvážiť PML. Pacientom sa má tiež odporučiť, aby informovali svojho partnera alebo opatrovateľov o svojej liečbe, pretože môžu spozorovať príznaky, ktoré si pacient neuvedomuje.

Hodnotenie PML má byť založené na neurologickom vyšetrení, zobrazení mozgu magnetickou rezonanciou a analýze cerebrospinálnej tekutiny na prítomnosť DNA vírusu JC (JCV) polymerázovou reťazovou reakciou (PCR) alebo biopsiou mozgu s testovaním na JCV. Polymerázová reťazová reakcia s negatívnym nálezom na prítomnosť JCV ešte PML nevylučuje. Ak nie je možné stanoviť žiadnu alternatívnu diagnózu, môže byť potrebné dodatočné sledovanie a hodnotenie.

Ak existuje podozrenie na PML, ďalšie užívanie lieku musí byť pozastavené až do vylúčenia PML. Ak sa PML potvrdí, podávanie pomalidomidu sa musí natrvalo ukončiť.

### Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na kapsulu, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Vplyv pomalidomidu na iné lieky

Nepredpokladá sa, že by pomalidomid spôsoboval klinicky významné farmakokinetické interakcie v dôsledku inhibície alebo indukcie izoenzýmu P450 alebo inhibície transportéra, keď sa podáva súbežne so substrátmi týchto enzýmov alebo transportérov. Potenciál pre takéto interakcie, vrátane potenciálneho vplyvu pomalidomidu na farmakokinetiku kombinovaných perorálnych kontraceptív, sa klinicky nehodnotil (pozri časť 4.4 Teratogenita).

### Vplyv iných liekov na pomalidomid

Pomalidomid je čiastočne metabolizovaný prostredníctvom CYP1A2 a CYP3A4/5. Je tiež substrátom pre P-glykoproteín. Súbežné podávanie pomalidomidu s ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A4/5 a P-gp, alebo s karbamazepínom, silným induktorom CYP3A4/5, nemalo žiadny klinicky významný účinok na expozíciu pomalidomidu. Súbežné podávanie silného inhibítora CYP1A2 fluvoxamínu s pomalidomidom za prítomnosti ketokonazolu zvýšilo strednú expozíciu pomalidomidu o 107 % s 90 % intervalom spoľahlivosti [91 % až 124 %] v porovnaní s kombináciou pomalidomidu a ketokonazolu. V druhej štúdií na hodnotenie vplyvu samotného inhibítora CYP1A2 na metabolické zmeny, zvýšilo podávanie fluvoxamínu samotného s pomalidomidom strednú expozíciu pomalidomidom o 125 % s 90 % intervalom spoľahlivosti [98 % až 157 %] v porovnaní s pomalidomidom samotným. Ak sa súbežne s pomalidomidom podávajú silné inhibítory CYP1A2 (napr. ciprofloxacín, enoxacín a fluvoxamín), znížte dávku pomalidomidu o 50 %.

### Dexametazón

Súbežné podávanie viacnásobných dávok až do 4 mg pomalidomidu s 20 mg až 40 mg dexametazónu (slabý až stredne silný induktor niekoľkých CYP enzýmov vrátane CYP3A) pacientom s mnohopočetným myelómom nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku pomalidomidu v porovnaní s pomalidomidom podávaným samostatne.

Vplyv dexametazónu na warfarín nie je známy. Počas liečby sa odporúča starostlivé sledovanie koncentrácie warfarínu.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú metódu antikoncepcie. Ak dôjde u ženy liečenej pomalidomidom k otehotneniu, liečba sa musí ukončiť a pacientka sa má odporučiť k špecialistovi z odboru teratológie, ktorý jej poskytne poradenstvo. Ak dôjde k otehotneniu u partnerky pacienta liečeného pomalidomidom, jeho partnerka sa má odporučiť k špecialistovi z odboru teratológie, ktorý jej poskytne poradenstvo. Pomalidomid je prítomný v ľudskej sperme. Ako preventívne opatrenie majú všetci muži užívajúci pomalidomid používať kondómy počas celého trvania liečby, počas jej prerušenia a 7 dní po ukončení liečby, ak je ich partnerka tehotná alebo môže otehotnieť a nepoužíva antikoncepciu (pozri časti 4.3 a 4.4).

### Gravidita

U ľudí sa očakáva teratogénny účinok pomalidomidu. Pomalidomid je kontraindikovaný počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku, okrem tých, ktoré splnili všetky podmienky na prevenciu tehotenstva (pozri časti 4.3 a 4.4).

### Dojčenie

Nie je známe, či sa pomalidomid vylučuje do ľudského mlieka. Pomalidomid sa zistil v mlieku dojčiacich potkanov po podaní matke. Vzhľadom na možné nežiaduce reakcie pomalidomidu u dojčených detí sa musí zvážiť prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu a rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu.

### Fertilita

Zistilo sa, že pomalidomid má negatívny vplyv na fertilitu a vykazuje teratogénne účinky u zvierat. Pomalidomid po podaní brezivým králikom prestupoval cez placentu a bol zistený v krvi plodu (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Pomalidomid má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri užívaní pomalidomidu sa pozorovali príznaky ako je únava, znížená úroveň vedomia, zmätenosť a závraty. V prípade výskytu týchto príznakov majú byť pacienti poučení, aby počas liečby pomalidomidom nevedli vozidlá, neobsluhovali stroje ani nevykonávali nebezpečné činnosti.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn profilu bezpečnosti

##### *Pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom*

Najčastejšie hlásené poruchy krvi a lymfatického systému boli neutropénia (54,0 %), trombocytopénia (39,9 %) a anémia (32,0 %). Ďalšie najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie zahŕňali periférnu senzorickú neuropatiu (48,2 %), únavu (38,8 %), hnačku (38,1 %), zápchu (38,1 %), a periférny edém (36,3 %). Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa boli poruchy krvi a lymfatického systému vrátane neutropénie (47,1 %), trombocytopénie (28,1 %) a anémie (15,1 %). Najčastejšie hlásená závažná nežiaduca reakcia bola pneumónia (12,2 %). Ostatné hlásené vážne nežiaduce reakcie zahŕňali pyrexiu (4,3 %), infekcie dolných dýchacích ciest (3,6 %), chrípku (3,6 %), pľúcnu embóliu (3,2 %), fibriláciu predsiení (3,2 %) a akútne poškodenie obličiek (2,9 %).

##### *Pomalidomid v kombinácii s dexametazónom*

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických štúdiách boli poruchy krvi a lymfatického systému vrátane anémie (45,7 %), neutropénie (45,3 %) a trombocytopénie (27 %); celkové poruchy a reakcie v mieste podania vrátane únavy (28,3 %), pyrexie (21 %) a periférneho edému (13 %) a infekcie a nákazy vrátane pneumónie (10,7 %). Nežiaduce účinky periférnej neuropatie boli hlásené u 12,3 % pacientov a venózne embolické alebo trombotické (VTE) nežiaduce účinky boli hlásené u 3,3 % pacientov. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie 3. alebo 4. stupňa boli poruchy krvi a lymfatického systému vrátane neutropénie (41,7 %), anémie (27 %) a trombocytopénie (20,7 %); infekcie a nákazy vrátane pneumónie (9 %) a celkové poruchy a reakcie v mieste podania vrátane únavy (4,7 %), pyrexie (3 %) a periférneho edému (1,3 %). Najčastejšie hlásená závažná nežiaduca reakcia bola pneumónia (9,3 %). Ďalšie hlásené závažné nežiaduce reakcie zahŕňali febrilnú neutropéniu (4,0 %), neutropéniu (2,0 %), trombocytopéniu (1,7 %) a VTE nežiaduce reakcie (1,7 %).

Nežiaduce reakcie sa vyskytujú častejšie v priebehu prvých 2 cyklov liečby pomalidomidom.

#### Prehľad nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie pozorované u pacientov liečených pomalidomidom v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom, pomalidomidom v kombinácii s dexametazónom a v období po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľke 7 podľa tried orgánových systémov a frekvencie všetkých nežiaducich reakcií a nežiaducich reakcií 3. a 4. stupňa.

Frekvencie sú definované podľa platnej smernice ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 7: Nežiaduce reakcie (ADR) hlásené v klinických skúšaniach a v období po uvedení lieku na trh**

Kombinácia liečby	Pomalidomid/ bortezomib/dexametazón		Pomalidomid/ dexametazón	
	Všetky ADR	ADR 3.-4. stupňa	Všetky ADR	ADR 3.-4. stupňa
<b>Trieda orgánových systémov /Preferovaný termín</b>				
<b>Infekcie a nákazy</b>				
Pneumónia	Veľmi časté	Veľmi časté	-	-
Pneumónia (bakteriálne, vírusové a plesňové infekcie, vrátane oportúnnych reakcií)	-	-	Veľmi časté	Časté
Bronchitída	Veľmi časté	Časté	Časté	Menej časté
Infekcia horných dýchacích ciest	Veľmi časté	Časté	Časté	Časté
Vírusová infekcia horných dýchacích ciest	Veľmi časté	-	-	-
Sepsa	Časté	Časté	-	-
Septický šok	Časté	Časté	-	-
Neutropenická sepsa	-	-	Časté	Časté
Kolitída spôsobená <i>Clostridium difficile</i>	Časté	Časté	-	-
Bronchopneumónia	-	-	Časté	Časté
Infekcia dýchacích ciest	Časté	Časté	Časté	Časté
Infekcia dolných dýchacích ciest	Časté	Časté	-	-
Pľúcna infekcia	Časté	Menej časté	-	-
Chríпка	Veľmi časté	Časté	-	-
Bronchiolitída	Časté	Časté	-	-
Infekcia močových ciest	Veľmi časté	Časté	-	-
Nazofaryngitída	-	-	Časté	-
Herpes zoster	-	-	Časté	Menej časté
Reaktivácia hepatitídy B	-	-	Neznáme*	Neznáme*
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>				
Bazocelulárny karcinóm	Časté	Menej časté	-	-
Bazocelulárny karcinóm kože	-	-	Menej časté	Menej časté
Skvamocelulárny karcinóm kože	-	-	Menej časté	Menej časté
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>				
Neutropénia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Trombocytopenia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Leukocytopenia	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté	Časté
Anémia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Febrilná neutropénia	Časté	Časté	Časté	Časté
Lymfopenia	Časté	Časté	-	-
Pancytopenia	-	-	Časté*	Časté *
<b>Poruchy imunitného systému</b>				
Angioedém	-	-	Časté*	Menej časté*

Kombinácia liečby	Pomalidomid/ bortezomib/dexametazón		Pomalidomid/ dexametazón	
	Všetky ADR	ADR 3.-4. stupňa	Všetky ADR	ADR 3.-4. stupňa
Urtikária	-	-	Časté*	Menej časté*
Anafylaktická reakcia	Neznáme*	Neznáme*	-	-
Rejekcia transplantovaného solídneho orgánu	Neznáme*	-	-	-
<b>Poruchy endokrinného systému</b>				
Hypotyreóza	Menej časté*	-	-	-
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>				
Hypokaliémia	Veľmi časté	Časté	-	-
Hyperglykémia	Veľmi časté	Časté	-	-
Hypomagneziémia	Časté	Časté	-	-
Hypokalcémia	Časté	Časté	-	-
Hypofosfatémia	Časté	Časté	-	-
Hyperkaliémia	Časté	Časté	Časté	Časté
Hyperkalcémia	Časté	Časté	-	-
Hyponatrémia	-	-	Časté	Časté
Znížená chuť do jedla	-	-	Veľmi časté	Menej časté
Hyperurikémia	-	-	Časté*	Časté*
Syndróm z rozpadu nádoru	-	-	Menej časté*	Menej časté*
<b>Psychické poruchy</b>				
Nespavosť	Veľmi časté	Časté	-	-
Depresia	Časté	Časté	-	-
Stav zmätenosti	-	-	Časté	Časté
<b>Poruchy nervového systému</b>				
Periférna senzorická neuropatia	Veľmi časté	Časté	Časté	Menej časté
Závrat	Veľmi časté	Menej časté	Časté	Menej časté
Tremor	Veľmi časté	Menej časté	Časté	Menej časté
Synkopa	Časté	Časté	-	-
Periférna sensorimotorická neuropatia	Časté	Časté	-	-
Parestézia	Časté	-	-	-
Dysgeúzia	Časté	-	-	-
Znížená úroveň vedomia	-	-	Časté	Časté
Intrakraniálne krvácanie	-	-	Časté*	Menej časté*
Cerebrovaskulárna príhoda	-	-	Menej časté*	Menej časté*
<b>Poruchy oka</b>				
Katarakta	Časté	Časté	-	-
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>				
Vertigo	-	-	Časté	Časté
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>				
Fibrilácia predsieni	Veľmi časté	Časté	Časté*	Časté*
Srdcové zlyhanie	-	-	Časté*	Časté*
Infarkt myokardu	-	-	Časté*	Menej časté*
<b>Poruchy ciev</b>				
Hlboká žilová trombóza	Časté	Menej časté	Časté	Menej časté
Hypotenzia	Časté	Časté	-	-
Hypertenzia	Časté	Časté	-	-
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>				

Kombinácia liečby	Pomalidomid/ bortezomib/dexametazón		Pomalidomid/ dexametazón	
	Všetky ADR	ADR 3.-4. stupňa	Všetky ADR	ADR 3.-4. stupňa
Dyspnoe	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté	Časté
Kašeľ	Veľmi časté	-	Veľmi časté	Menej časté
Pľúcna embólia	Časté	Časté	Časté	Menej časté
Epistaxa	-	-	Časté*	Menej časté*
Intersticiálna pľúcna choroba	-	-	Časté*	Menej časté*
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>				
Hnačka	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté	Časté
Vracanie	Veľmi časté	Časté	Časté	Časté
Nauzea	Veľmi časté	Menej časté	Veľmi časté	Menej časté
Zápcha	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté	Časté
Bolesť brucha	Veľmi časté	Časté	-	-
Bolesť hornej časti brucha	Časté	Menej časté	-	-
Stomatitída	Časté	Menej časté	-	-
Sucho v ústach	Časté	-	-	-
Plynatosť	Časté	Menej časté	-	-
Krvácanie z gastrointestinálneho traktu	-	-	Časté	Menej časté
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>				
Hyperbilirubinémia	-	-	Menej časté	Menej časté
Hepatitída	-	-	Menej časté *	-
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>				
Vyrážka	Veľmi časté	Časté	Časté	Časté
Pruritus	-	-	Časté	-
Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami	-	-	Neznáme*	Neznáme*
Toxická epidermálna nekrolýza	-	-	Neznáme*	Neznáme*
Stevensov-Johnsonov syndróm	-	-	Neznáme*	Neznáme*
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>				
Svalová slabosť	Veľmi časté	Časté	-	-
Bolesť chrbta	Veľmi časté	Časté	-	-
Bolesť v kostiach	Časté	Menej časté	Veľmi časté	Časté
Svalové kŕče	Veľmi časté	-	Veľmi časté	Menej časté
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>				
Akútne poškodenie obličiek	Časté	Časté	-	-
Chronické poškodenie obličiek	Časté	Časté	-	-
Retencia moču	Časté	Časté	Časté	Menej časté
Renálne zlyhanie	-	-	Časté	Časté
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>				
Bolesť v panve	-	-	Časté	Časté
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>				
Únava	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté	Časté
Pyrexia	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté	Časté
Periférny edém	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté	Časté



Kombinácia liečby	Pomalidomid/ bortezomib/dexametazón		Pomalidomid/ dexametazón	
	Všetky ADR	ADR 3.-4. stupňa	Všetky ADR	ADR 3.-4. stupňa
Bolesť hrudníka nekardiálneho pôvodu	Časté	Časté	-	-
Edém	Časté	Časté	-	-
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>				
Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Časté	Časté	Časté	Časté
Úbytok telesnej hmotnosti	Časté	Časté	-	-
Znížený počet neutrofilov	-	-	Časté	Časté
Znížený počet bielych krviniek	-	-	Časté	Časté
Znížený počet trombocytov	-	-	Časté	Časté
Zvýšené hladiny kyseliny močovej v krvi	-	-	Časté*	Menej časté*
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>				
Pád	Časté	Časté	-	-

\*Hlásené počas používania po uvedení lieku na trh

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Frekvencie uvedené v tejto časti sú z klinických štúdií u pacientov liečených pomalidomidom v kombinácii buď s bortezomibom a dexametazónom (Pom+Btz+Dex) alebo s dexametazónom (Pom+Dex).

#### *Teratogenita*

Pomalidomid je štrukturálne príbuzný s talidomidom. Talidomid je známa ľudská teratogénna účinná látka, ktorá spôsobuje závažné život ohrozujúce vrodené chyby. Zistilo sa, že pomalidomid je teratogénny u potkanov aj králikov, keď sa podáva počas obdobia hlavnej organogenézy (pozri časti 4.6 a 5.3). Ak sa pomalidomid užíva počas tehotenstva, očakáva sa u ľudí teratogénny účinok pomalidomidu (pozri časť 4.4).

#### *Neutropénia a trombocytopénia*

Neutropénia sa vyskytla až u 54,0 % pacientov (Pom+Btz+Dex) (47,1 % (Pom+Btz+Dex) 3. alebo 4. stupňa). Neutropénia viedla k vysadeniu liečby pomalidomidom u 0,7 % pacientov a málokedy bola závažná.

Febrilná neutropénia (FN) bola hlásená u 3,2 % (Pom+Btz+Dex) pacientov a 6,7 % (Pom+Dex) pacientov a závažná bola u 1,8 % (Pom+Btz+Dex) pacientov a 4,0 % (Pom+Dex) pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Trombocytopénia sa vyskytla u 39,9 % (Pom+Btz+Dex) pacientov a u 27,0 % (Pom+Dex) pacientov. Trombocytopénia bola 3. alebo 4. stupňa u 28,1 % (Pom+Btz+Dex) pacientov a 20,7 % (Pom+Dex) pacientov, viedla k prerušeniu podávania pomalidomidu u 0,7 % (Pom+Btz+Dex) pacientov a u 0,7 % (Pom+Dex) pacientov a bola závažná u 0,7 % (Pom+Btz+Dex) a 1,7 % (Pom+Dex) pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Neutropénia a trombocytopénia mali tendenciu sa vyskytovať častejšie v priebehu prvých 2 cyklov liečby pomalidomidom v kombinácii buď s bortezomibom a dexametazónom alebo s dexametazónom.

#### *Infekcia*

Infekcia bola najčastejšou nehematologickou toxicitou.

Infekcia sa vyskytla u 83,1 % (Pom+Btz+Dex) pacientov a u 55,0 % (Pom+Dex) pacientov (34,9 % (Pom+Btz+Dex) a 24,0 % (Pom+Dex) bolo 3. a 4. stupňa). Infekcie horných dýchacích ciest a pneumónia boli najčastejšie vyskytujúce sa infekcie. Fatálne infekcie (5. stupeň) sa vyskytovali u 4,0 % (Pom+Btz+Dex) pacientov a u 2,7 % (Pom+Dex) pacientov. Infekcie viedli k vysadeniu pomalidomidu u 3,6 % (Pom+Btz+Dex) pacientov a u 2,0 % (Pom+Dex) pacientov.

#### *Trombembolické príhody*

Pre všetkých pacientov v klinických štúdiách bola povinná profylaxia s kyselinou acetylsalicylovou (a inými antikoagulanciami u vysokorizikových pacientov). Odporúča sa antikoagulačná liečba (pokiaľ nie je kontraindikovaná, pozri časť 4.4).

Venózne trombembolické príhody (VTE) sa vyskytli u 12,2 % (Pom+Btz+Dex) a u 3,3 % (Pom+Dex) pacientov (5,8 % (Pom+Btz+Dex) a 1,3 % (Pom+Dex) bolo 3. a 4. stupňa). VTE bola hlásená ako závažná u 4,7 % (Pom+Btz+Dex) a u 1,7 % (Pom+Dex) pacientov, neboli hlásené žiadne fatálne reakcie a VTE súvisela s vysadením pomalidomidu až u 2,2 % (Pom+Btz+Dex) pacientov.

#### *Periférna neuropatia - pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom*

Pacienti s prebiehajúcou periférnou neuropatiou  $\geq$  2. stupňa s bolesťami vyskytujúcimi sa 14 dní pred randomizáciou boli vylúčení z klinických štúdií. Periférna neuropatia sa vyskytla u 55,4 % pacientov (10,8 % 3. stupňa, 0,7 % 4. stupňa). Miera výskytu upravená vzhľadom na expozíciu bola porovnateľná vo všetkých liečebných skupinách.

Približne 30 % pacientov s periférnou neuropatiou malo v minulosti prejavy neuropatie. Periférna neuropatia viedla k ukončeniu liečby bortezomibom u približne 14,4 % pacientov, pomalidomidom u 1,8 % a dexametazónom u 1,8 % pacientov v ramene s Pom+Btz+Dex a 8,9 % pacientov v ramene s Btz+Dex.

#### *Periférna neuropatia - pomalidomid v kombinácii s dexametazónom*

Pacienti s prebiehajúcou periférnou neuropatiou  $\geq$  2. stupňa boli vylúčení z klinických štúdií. Periférna neuropatia sa vyskytla u 12,3 % pacientov (1,0 % 3. alebo 4. stupňa). Nebola hlásená žiadna periférna neuropatia ako závažná a periférna neuropatia viedla k vysadeniu dávky u 0,3 % pacientov (pozri časť 4.4).

#### *Krvácanie*

Pri liečbe pomalidomidom boli hlásené hemoragické poruchy, obzvlášť u pacientov s rizikovými faktormi, akými je bežné užívanie liekov, ktoré zvyšujú riziko krvácania. Prípady krvácania zahŕňali epistaxu, intrakraniálne krvácanie a krvácanie z gastrointestinálneho traktu.

#### *Alergické reakcie a závažné kožné reakcie*

Pri používaní pomalidomidu boli hlásené angioedém, anafylaktická reakcia a závažné kožné reakcie vrátane SJS, TEN a DRESS. Pacienti, so závažnou kožnou vyrážkou v anamnéze v súvislosti s lenalidomidom alebo talidomidom nemajú užívať pomalidomid (pozri časť 4.4).

#### *Pediatrická populácia*

Nežiaduce reakcie hlásené u pediatrických pacientov (vo veku od 4 do 18 rokov) s rekurentnými alebo progresívnymi nádormi mozgu zodpovedali známemu profilu bezpečnosti pomalidomidu u dospelých pacientov (pozri časť 5.1).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Pri skúmaní pomalidomidu v dávkach až 50 mg vo forme jednorazovej dávky u zdravých dobrovoľníkov neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce reakcie súvisiace s predávkovaním. Pri skúmaní dávok 10 mg vo forme viacnásobných dávok jedenkrát denne u pacientov s mnohopočetným myelómom neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce reakcie súvisiace s predávkovaním. Toxicitou limitujúcou dávkou bola myelosupresia. V štúdiách sa zistilo, že pomalidomid sa odstránil hemodialýzou. V prípade predávkovania sa odporúča podporná liečba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, Iné imunosupresíva, ATC kód: L04AX06

#### Mechanizmus účinku

Pomalidomid má priamy tumoricídny účinok na myelómy, imunomodulačné účinky a inhibuje podporu stromálnych buniek pre rast nádorových buniek mnohopočetného myelómu. Konkrétne pomalidomid inhibuje proliferáciu a indukuje apoptózu hematopoetických nádorových buniek. Okrem toho pomalidomid inhibuje proliferáciu bunkových línii mnohopočetného myelómu rezistentných voči lenalidomidu a v kombinácii s dexametazónom pôsobí ako na bunkové línie citlivé na lenalidomid, tak aj na tie, ktoré sú rezistentné voči lenalidomidu a indukuje tak apoptózu nádorových buniek. Pomalidomid zvyšuje imunitu sprostredkovanú T-bunkami a prirodzenými zabíjačmi (*Natural Killer Cells*, NK) a inhibuje tvorbu prozápalových cytokínov (napr. TNF- $\alpha$  a IL-6) monocytmi. Pomalidomid tiež inhibuje angiogézu blokovaním migrácie a adhézie endotelových buniek.

Pomalidomid sa viaže priamo na proteín cereblon (CRBN), ktorý je súčasťou komplexu ligázy E3 zahŕňajúceho proteín, ktorý sa viaže na poškodenú deoxyribonukleovú kyselinu (DNA) DDB1 (*DNA damage-binding protein 1*), cullin 4 (CUL4) a cullin-1 regulátor (Roc1) a dokáže inhibovať autoubikvitináciu CRBN v komplexe. E3 ubikvitin ligázy sú zodpovedné za polyubikvitináciu viacerých substrátových proteínov, čo môže čiastočne vysvetľovať pleiotropický bunkový efekt, ktorý pozorujeme pri liečbe pomalidomidom.

V prítomnosti pomalidomidu *in vitro* sú substrátové proteíny Aiolos a Ikaros cielene ubikvitinované a nasledujúca degradácia vedie ku priamemu cytotoxickému a imunomodulačnému účinku. *In vivo* liečba pomalidomidom vedie ku zníženiu hladín substrátového proteínu Ikaros u pacientov s relapsom mnohopočetného myelómu refraktérneho voči lenalidomidu.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### *Pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom*

Účinnosť a bezpečnosť pomalidomidu v kombinácii s bortezomibom a nízkou dávkou dexametazónu (Pom + Btz + LD-Dex) sa porovnávala s bortezomibom a nízkou dávkou dexametazónu (Btz + LD-Dex) v multicentrickej, randomizovanej, nezaslepanej štúdii fázy III (CC-4047-MM-007) u dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí sa predtým podrobili najmenej jednému terapeutickému režimu zahrňujúcemu lenalidomid a pri poslednej liečbe alebo po nej preukázali progresiu ochorenia. Do štúdie bolo zaradených a randomizovaných celkovo 559 pacientov: 281 v skupine Pom + Btz + LD-Dex a 278 v skupine Btz + LD-Dex. 54 % pacientov boli mužského pohlavia s mediánom veku pre celkovú populáciu 68 rokov (min, max: 27, 89 rokov). Približne 70 % pacientov bolo refraktórnych na lenalidomid (71,2 % v skupine Pom + Btz + LD-Dex, 68,7 % v skupine Btz + LD-Dex). Približne 40 % pacientov malo prvý relaps a približne 73 % pacientov bolo liečených bortezomibom v predchádzajúcej liečbe.

Pacienti v skupine Pom + Btz + LD-Dex dostávali 4 mg pomalidomidu perorálne v 1. až 14. deň každého 21-dňového cyklu. Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup>/dávku) dostávali pacienti oboch skupín štúdie v dni 1, 4, 8 a 11 z 21-dňového cyklu 1 až 8; v dni 1 a 8 z 21-dňového cyklu 9 a ďalších cyklov. Nízka

dávka dexametazónu (20 mg/deň [ $\leq$  75 rokov] alebo 10 mg/deň [ $>$  75 rokov]) bola podávaná pacientom oboch skupín štúdie v dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 a 12 21-dňového cyklu 1 až 8; a v dni 1, 2, 8 a 9 každého ďalšieho 21-dňového od cyklu 9 ďalej. Dávky sa znižovali a liečba sa dočasne prerušovala alebo ukončila s ohľadom na toxicitu (pozri časť 4.2).

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie (*progression free survival*, PFS) hodnotené Komisiou posudzujúcou účinnosť (*Response Adjudication Committee* - IRAC) podľa kritérií Medzinárodnej myelómovej pracovnej skupiny (*International Myeloma Working Group* - IMWG) využívajúc populáciu podľa liečebného zámeru (*intent to treat population* – ITT). Po mediáne sledovaní po dobu 15,9 mesiacov bol medián PFS 11,20 mesiacov (95 % IS 9,66; 13,73) v Pom + Btz + LD-Dex skupine. V skupine Btz + LD-Dex bol medián PFS 7,1 mesiacov (95 % IS: 5,88; 8,48).

Zhrnutie dát celkovej účinnosti je uvedené v tabuľke 8 s uzávierkou údajov 26. októbra 2017. Kaplanova-Meierova krivka pre parameter PFS pre populáciu ITT je zobrazená na obrázku 1.

**Tabuľka 8: Zhrnutie údajov celkovej účinnosti**

	Pom+Btz+LD-Dex (N = 281)	Btz+LD-Dex (N = 278)
<b>PFS (v mesiacoch)</b>		
Medián <sup>a</sup> času (95 % IS) <sup>b</sup>	11,20 (9,66; 13,73)	7,10 (5,88; 8,48)
HR <sup>c</sup> (95 % IS), p-hodnota <sup>d</sup>	0,61 (0,49; 0,77); <0,0001	
<b>ORR, n (%)</b>	82,2%	50,0%
sCR	9 (3,2)	2 (0,7)
CR	35 (12,5)	9 (3,2)
VGPR	104 (37,0)	40 (14,4)
PR	83 (29,5)	88 (31,7)
OR (95 % IS) <sup>e</sup> , p-hodnota <sup>f</sup>	5,02 (3,35; 7,52), <0,001	
<b>DoR (v mesiacoch)</b>		
Medián <sup>a</sup> času (95 % IS) <sup>b</sup>	13,7 (10,94; 18,10)	10,94 (8,11; 14,78)
HR <sup>c</sup> (95 % IS)	0,76 (0,56; 1,02)	

Btz = bortezomib; IS = Interval spoľahlivosti - *Confidence interval*; CR = Úplná odpoveď - *Complete response*; DoR = Doba odpovede - *Duration of response*; HR = Pomer rizika - *Hazard Ratio*; LD-Dex = nízka dávka dexametazónu - *low-dose dexamethasone*; OR = podiel pravdepodobnosti - *Odds ratio*; ORR = Celková miera odpovede - *Overall response rate*; PFS = Prežívanie bez progresie ochorenia - *Progression free survival*; POM = pomalidomid; PR = čiastočná odpoveď - *Partial Response*; sCR = Striktná kompletná odpoveď - *Stringent complete response* VGPR = Veľmi dobrá čiastočná odpoveď - *Very good partial response*.

<sup>a</sup> Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

<sup>b</sup> 95 % IS okolo mediánu.

<sup>c</sup> Založené na úmerných modeloch rizika podľa Coxa.

<sup>d</sup> p-hodnota je založená na stratifikovanom long-rank teste.

<sup>e</sup> Podiel pravdepodobnosti je pre Pom + Btz + LD-Dex:Btz + LD-Dex.

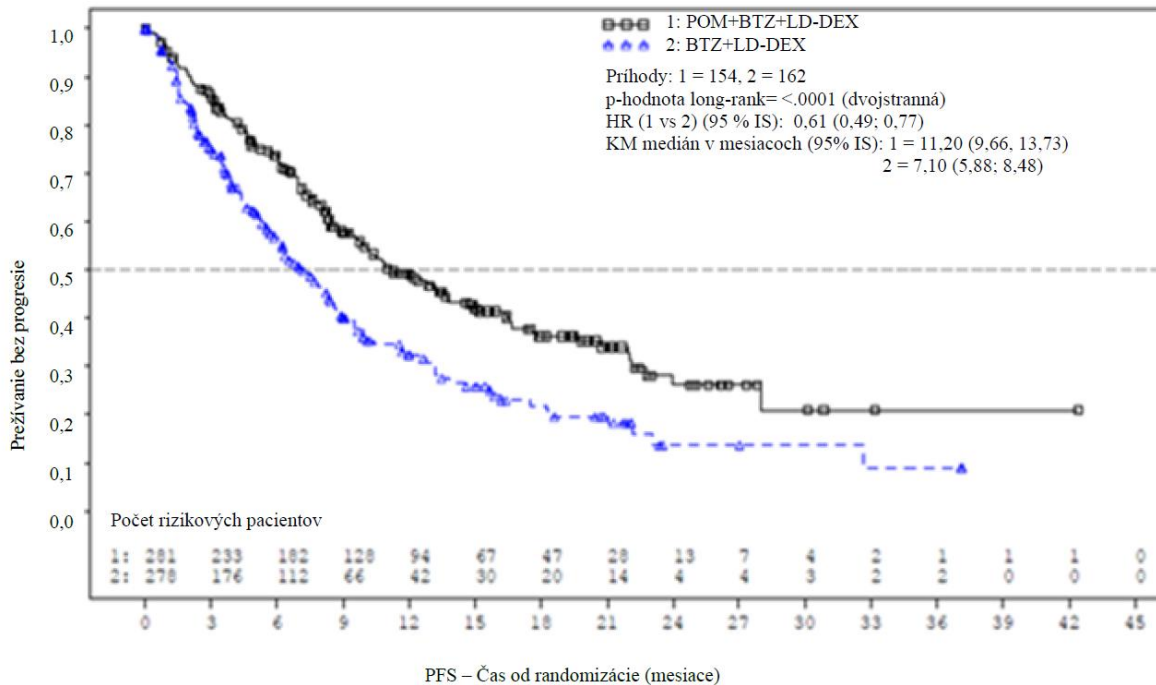
<sup>f</sup> p-hodnota je založená na CMH teste, rozdelená podľa veku ( $\leq$ 75 oproti  $>$  75), podľa predchádzajúcich počtov anti-myelómových režimov (1 oproti  $>$ 1) a podľa beta-2 mikroglobulínového skríningu ( $<$  3,5 mg/l oproti  $\geq$  3,5 mg/l,  $\leq$  5,5 mg/l oproti  $>$  5,5 mg/l).

Medián dĺžky liečby bol 8,8 mesiacov (12 liečebných cyklov) v skupine Pom + Btz + LD-Dex a 4,9 mesiaca (7 liečebných cyklov) v skupine Btz + LD-Dex.

Výhoda PFS bola zreteľnejšia u pacientov, ktorým bola podaná iba jedna predchádzajúca liečba. U pacientov, ktorí dostali 1 predchádzajúcu anti-myelómovú liečbu medián PFS času bol 20,73 mesiacov (95 % IS: 15,11; 27,99) u skupiny Pom + Btz + LD-Dex a 11,63 mesiacov (95 % IS: 7,52;

15,74) u skupiny Btz + LD-Dex. Zníženie rizika o 46 % bolo viditeľné u liečby Pom + Btz + LD-Dex (HR = 0,54; 95 % IS: 0,36; 0,82).

**Obrázok 1: Čas prežívania bez progresie po revízii hodnotenia IRAC na základe IMWG kritérií (stratifikovaný log-rank test); (populácia ITT)**



Dátum uzávierky údajov: 26. okt. 2017

V záverečnej analýze celkového prežívania (*Overall Survival, OS*) s uzávierkou údajov 13. mája 2022 (medián obdobia sledovania 64,5 mesiacov) bol medián času OS z Kaplanovho-Meierovho odhadu 35,6 mesiacov pre skupinu Pom + Btz + LD-Dex a 31,6 mesiacov pre skupinu Btz + LD-Dex; HR = 0,94; 95 % IS: -0,77; 1,15, s celkovou mierou výskytu udalostí 70,0 %. Analýza OS sa neupravovala tak, aby zohľadňovala následné terapie.

*Pomalidomid v kombinácii s dexametazónom*

Účinnosť a bezpečnosť pomalidomidu v kombinácii s dexametazónom sa vyhodnocovala v multicentrickej, randomizovanej, nezaslepanej štúdií fázy III (CC-4047-MM-003), v ktorej sa porovnávala liečba pomalidomidom s nízkou dávkou dexametazónu (Pom + LD-Dex) s vysokou dávkou samotného dexametazónu (HD-Dex) u predtým liečených dospelých pacientov s relabovaným a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorým boli podané minimálne dva predchádzajúce terapeutické režimy, vrátane oboch lenalidomidu a bortezumibu, a preukázali progresiu ochorenia pri poslednej liečbe. Do štúdie bolo zaradených celkovo 455 pacientov: 302 do skupiny Pom + LD-Dex a 153 do skupiny HD-Dex. Väčšina pacientov bola mužského pohlavia (59 %) a belosi (79 %); medián veku pre celkovú populáciu bol 64 rokov (min, max: 35, 87 rokov).

Pacienti v skupine Pom + LD-Dex dostávali 4 mg pomalidomidu perorálne v 1. až 21. deň každého 28-dňového cyklu. LD-Dex (40 mg) bol podávaný jedenkrát denne v 1., 8., 15. a 22. deň 28-dňového cyklu. Pre HD-Dex skupinu bol dexametazón (40 mg) podávaný jedenkrát denne v 1. až 4., 9. až 12. a 17. až 20. deň 28-dňového cyklu. Pacienti vo veku > 75 rokov začali liečbu 20 mg dexametazónu. Liečba pokračovala až do progresie ochorenia pacientov.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie hodnotené kritériami IMWG. Pre populáciu ITT bol medián času PFS hodnotený IRAC na základe IMWG kritérií 15,7 týždňov (95 % IS: 13,0; 20,1) v skupine Pom + LD-Dex; odhadovaná miera 26-týždňového prežívania

bez príhody bola 35,99 % ( $\pm 3,46$  %). V HD-Dex skupine bol medián PFS času 8,0 týždňov (95 % IS: 7,0; 9,0); odhadovaná miera 26-týždňového prežívania bez príhody bola 12,15 % ( $\pm 3,63$  %).

Parameter PFS bol hodnotený v niekoľkých významných podskupinách: pohlavie, rasa, ECOG výkonnostný stav, faktory stratifikácie (vek, ochorenie populácie, predchádzajúce anti-myelómové terapie [2, > 2]), vybrané prognosticky významné parametre (východisková hladina beta-2 mikroglobulínu, východiskové hladiny albumínu, východisková porucha funkcie obličiek a cytogenetické riziko) a expozícia a refraktérnosť k predchádzajúcim anti-myelómovým terapiám. Bez ohľadu na hodnotenú podskupinu bola hodnota PFS zvyčajne zhodná s hodnotami, ktoré sa pozorovali v populácii ITT v oboch liečebných skupinách.

PFS je zhrnuté v tabuľke 9 pre populáciu ITT. Kaplanova-Meierova krivka pre parameter PFS pre populáciu ITT je zobrazená na obrázku 2.

**Tabuľka 9: Čas prežívania bez progresie hodnotené IRAC na základe IMWG kritérií (stratifikovaný log-rank test); (populácia ITT)**

	<b>Pom+LD-Dex (N=302)</b>	<b>HD-Dex (N=153)</b>
Prežívanie bez progresie (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzurované, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Progresia/Úmrtie, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
<b>Čas prežívania bez progresie (týždne)</b>		
Medián <sup>a</sup>	15,7	8,0
Dvojstranný 95 % IS <sup>b</sup>	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Pomer rizika (Pom+LD-Dex:HD-Dex) dvojstranný 95 % IS <sup>c</sup>	0,45 [0,35;0,59]	
p-hodnota dvojstranného log-rank testu <sup>d</sup>	< 0,001	

Poznámka: IS = interval spoľahlivosti; IRAC = Nezávislá hodnotiaci komisia posudzovateľov (*Independent Review Adjudication Committee*; NE = Neodhadnuteľné.

<sup>a</sup> Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

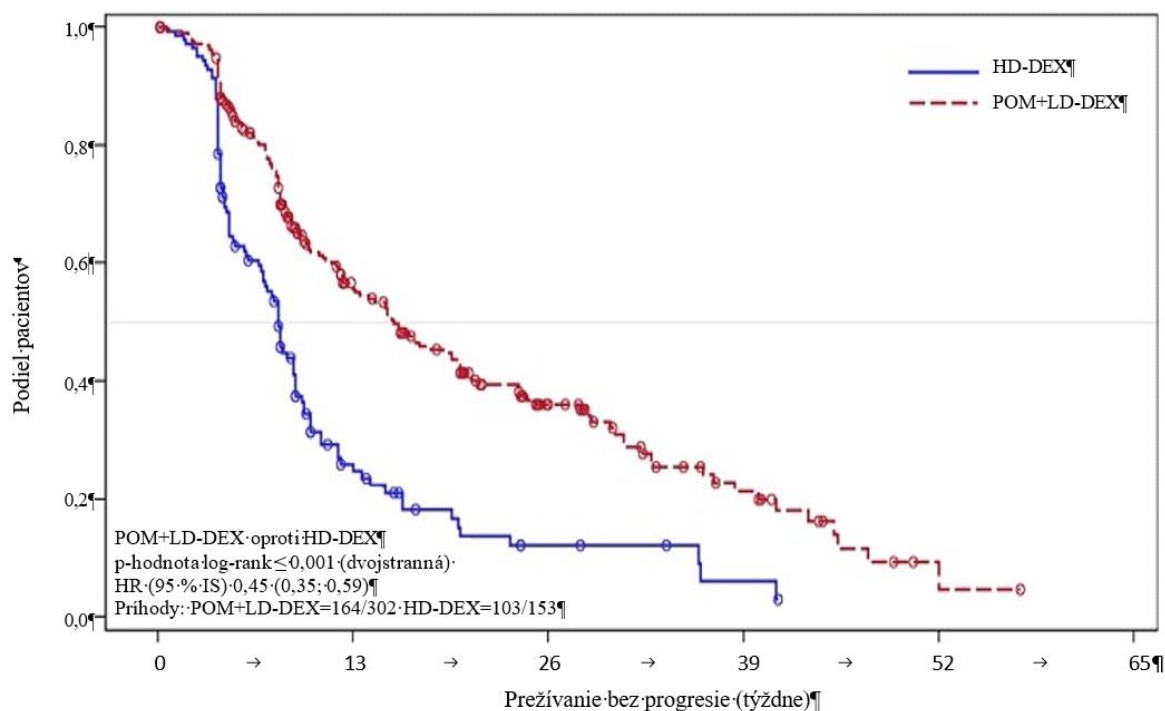
<sup>b</sup> 95 % interval spoľahlivosti týkajúci sa mediánu času prežívania bez progresie.

<sup>c</sup> Na základe Coxovho proporčného modelu rizík porovnávajúcich funkcie rizika súvisiaceho s liečebnými skupinami, stratifikovaný podľa veku ( $\leq 75$  oproti  $> 75$ ), ochorenia populácie (refraktérnej na lenalidomid aj bortezomib oproti nerefraktérnej k oboj účinným látkam) a počet predchádzajúcich anti-myelómových terapií ( $= 2$  oproti  $> 2$ ).

<sup>d</sup> p-hodnota vychádza zo stratifikovaného log-rank testu s rovnakými faktormi stratifikácie, ako sú uvedené vyššie pre Coxov model.

Dátum uzávierky údajov: 7. septembra 2012

**Obrázok 2. Prežívanie bez progresie na základe hodnotenia IRAC odpovede IMWG kritériami (stratifikovaný log-rank test); (populácia ITT)**



Dátum uzávierky údajov: 7. septembra 2012

Celkové prežívanie bolo kľúčovým sekundárnym cieľovým ukazovateľom štúdie. Celkovo 226 (74,8 %) Pom + LD-Dex pacientov a 95 (62,1 %) HD-Dex pacientov bolo nažive v deň uzávierky údajov (7. septembra 2012). Medián času OS podľa odhadov Kaplan-Meiera sa nedosiahli pre skupinu Pom + LD-Dex, predpokladá sa však, že to je minimálne 48 týždňov, čo je dolná hranica 95 % IS. Medián času OS pre HD-Dex skupinu bol 34 týždňov (95 % IS: 23,4; 39,9). Miera 1-ročného prežívania bez príhody bola 52,6 % ( $\pm 5,72$  %) pre skupinu Pom + LD-Dex a 28,4 % ( $\pm 7,51$  %) pre skupinu HD-Dex. Rozdiel v OS medzi dvoma liečebnými skupinami bol štatisticky významný ( $p < 0,001$ ).

Celkové prežívanie je zhrnuté v tabuľke 10 pre populáciu ITT. Kaplanova-Meierova krivka pre OS pre populáciu ITT je zobrazená na obrázku 3.

Na základe výsledkov oboch cieľových ukazovateľov, PFS a OS, odporučila komisia pre monitorovanie údajov ustanovená pre túto štúdiu, štúdiu dokončiť a pacientov v HD-Dex skupine previesť do skupiny Pom + LD-Dex.

**Tabuľka 10: Celkové prežívanie: populácia ITT**

	Štatistika	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzurované	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Úmrtie	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Čas prežívania (týždne)	Medián <sup>a</sup>	NE	34,0
	Dvojstranný 95 % IS <sup>b</sup>	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Pomer rizika (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [dvojstranný 95 % IS <sup>c</sup> ]		0,53[0,37; 0,74]	
P-hodnota dvojstranného log-rank testu <sup>d</sup>		<0,001	

Poznámka: IS=interval spoľahlivosti. NE = Neodhadnuteľné.



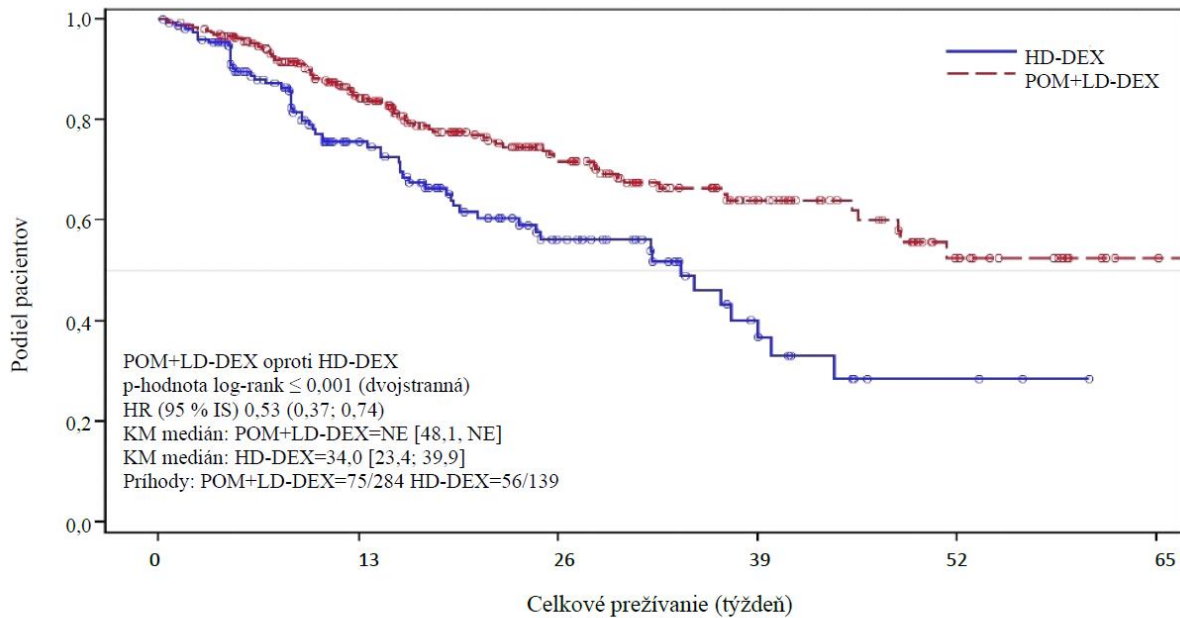
<sup>a</sup> Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

<sup>b</sup> 95 % interval spoľahlivosti týkajúci sa mediánu celkového času prežívania.

<sup>c</sup> Na základe Coxovho proporčného modelu rizík porovnávajúcich funkcie rizika súvisiaceho s liečebnými skupinami.

<sup>d</sup> p-hodnota vychádza z nestratifikovaného log-rank testu. Dátum uzávierky údajov: 7. septembra 2012

### Obrázok 3: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania (populácia ITT)



Dátum uzávierky údajov: 7. septembra 2012

### Pediatrická populácia

V otvorenej štúdií fázy 1 s jednou skupinou so zvyšovaním dávky s pediatrickými pacientmi bola maximálna tolerovaná dávka (MTD) a/alebo odporúčaná dávka pomalidomidu vo fáze 2 (RP2D) stanovená na 2,6 mg/m<sup>2</sup>/deň podávaná perorálne v 1. až 21. deň opakovaného 28-dňového cyklu. Účinnosť nebola preukázaná v multicentrickej, otvorenej štúdií fázy 2 v paralelných skupinách, ktorá sa vykonala s 52 pediatrickými pacientmi vo veku od 4 do 18 rokov liečených pomalidomidom s rekurentným alebo progresívnym gliómom vysokého stupňa, meduloblastómom, ependymómom alebo s difúznym vnútorným pontínovým gliómom (DIPG) s primárnym výskytom v centrálnom nervovom systéme (CNS).

V štúdií fázy 2 dvaja pacienti v skupine s gliómom vysokého stupňa (N = 19) dosiahli odpoveď definovanú protokolom. Jeden z týchto pacientov dosiahol čiastočnú odpoveď (PR) a druhý pacient dosiahol dlhodobo stabilné ochorenie (SD), čo viedlo k objektívnej odpovedi (OR) a dlhodobej miere SD 10,5 % (95 % IS: 1,3; 33,1). Jeden pacient v skupine s ependymómom (N = 9) dosiahol dlhodobé SD, čo viedlo k OR a dlhodobej miere SD 11,1 % (95 % IS: 0,3; 48,2). V skupine s difúznym vnútorným pontínovým gliómom (DIPG) (N = 9) ani v skupine s meduloblastómom (N = 9) sa nepozorovala žiadna potvrdená OR ani dlhodobé SD u žiadneho z hodnotiteľných pacientov. Žiadna zo 4 paralelných skupín hodnotených v tejto štúdií fázy 2 nedosiahla primárny cieľový ukazovateľ objektívnej odpovede ani miery dlhodobo stabilného ochorenia.

Celkový profil bezpečnosti pomalidomidu u pediatrických pacientov zodpovedal známemu profilu bezpečnosti u dospelých. Farmakokinetické (FK) parametre boli hodnotené v integrovanej FK analýze v rámci štúdií fázy 1 a fázy 2 a zistilo sa, že nepreukazujú žiadne významné rozdiely oproti tým, ktoré sa pozorovali u dospelých pacientov (pozri časť 5.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia



Pomalidomid sa absorbuje s maximálnou plazmatickou koncentráciou ( $C_{max}$ ) dosiahnutou medzi 2 a 3 hodinami a absorbuje sa minimálne 73 % po podaní jednorazovej perorálnej dávky. Systémová expozícia (AUC) pomalidomidu sa zvyšuje približne lineárne a úmerne dávke. Po podaní viacnásobných dávok má pomalidomid akumulačný pomer 27 až 31 % AUC.

Súbežné podávanie s jedlom s vysokým obsahom tukov a kalórií spomaľuje rýchlosť absorpcie, znižuje priemerné plazmatické  $C_{max}$  približne o 27 %, ale má minimálny účinok na celkovú mieru absorpcie s 8 %-ným poklesom priemernej AUC. Preto sa pomalidomid môže podávať bez ohľadu na príjem potravy.

### Distribúcia

Pomalidomid má priemerný zdanlivý distribučný objem (Vd/F) v rozmedzí 62 až 138 l v rovnovážnom stave. Pomalidomid sa distribuuje do spermy zdravých osôb v koncentrácii približne 67 % plazmatickej hladiny 4 hodiny po podaní dávky (približne  $t_{max}$ ) po 4 dňoch dávkovania 2 mg jedenkrát denne. Väzba *in vitro* enantiomérov pomalidomidu na proteíny v ľudskej plazme sa pohybuje od 12 % do 44 % a nie je závislá od koncentrácie.

### Biotransformácia

Pomalidomid je hlavnou cirkulujúcou zložkou (približne 70 % rádioaktivity v plazme) *in vivo* u zdravých osôb, ktoré dostali jednorazovú perorálnu dávku [ $^{14}C$ ]-pomalidomidu (2 mg). V plazme sa nezistili žiadne metabolity v množstve > 10 % v porovnaní s východiskovou alebo celkovou rádioaktivitou.

Hlavnými metabolickými cestami eliminácie rádioaktivity sú hydroxylácia s následnou glukuronidáciou alebo hydrolyzou. *In vitro* boli identifikované CYP1A2 a CYP3A4 ako primárne enzýmy zapojené do hydroxylácie pomalidomidu sprostredkovanvej CYP, s ďalšími malými príspevkami od CYP2C19 a CYP2D6. Pomalidomid je tiež substrátom P-glykoproteínu *in vitro*. Súbežné podávanie pomalidomidu s ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A4/5 a P-gp, alebo s karbamazepínom, silným induktorom CYP3A4/5, nemalo žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu pomalidomidu. Súbežné podávanie silného inhibítora CYP1A2 fluvoxamínu a pomalidomidu za prítomnosti ketokonazolu zvýšilo priemernú expozíciu pomalidomidu o 107 % s 90 % intervalom spoľahlivosti [91 % až 124 %] v porovnaní s pomalidomidom a ketokonazolom. V druhej štúdii na hodnotenie vplyvu samotného inhibítora CYP1A2 na metabolické zmeny, zvýšilo podávanie fluvoxamínu samotného s pomalidomidom priemernú expozíciu pomalidomidu o 125 % s 90% intervalom spoľahlivosti [98 % až 157 %] v porovnaní s pomalidomidom samotným. Ak sa súbežne s pomalidomidom podávajú silné inhibítory CYP1A2 (napr. ciprofloxacín, enoxacín a fluvoxamín), znížte dávku pomalidomidu na 50 %. Podávanie pomalidomidu fajčiarom, fajčiacim tabak, o ktorom je známe, že indukuje izoformu CYP1A2, nemalo klinicky relevantný vplyv na expozíciu pomalidomidu v porovnaní s expozíciou pomalidomidu pozorovanou u nefajčiarov.

Na základe *in vitro* údajov pomalidomid nie je inhibítorom ani induktorom izoenzýmov cytochrómu P-450 a neinhibuje transportéry liečiv, ktoré sa skúmali. Pri súbežnom podávaní pomalidomidu so substrátmi týchto dráh sa neočakávajú žiadne klinicky významné interakcie.

### Eliminácia

Pomalidomid sa eliminuje s mediánom plazmatického polčasu približne 9,5 hodiny u zdravých osôb a približne 7,5 hodiny u pacientov s mnohopočetným myelómom. Pomalidomid má priemerný celkový telový klírens (CL/F) približne 7-10 l/h.

Po jednorazovom perorálnom podaní [ $^{14}C$ ]-pomalidomidu (2 mg) zdravým osobám sa približne 73 % rádioaktívnej dávky vylúčilo močom a 15 % stolicou, pričom približne 2 % a 8 % dávky podaného rádioaktívneho uhlíka sa vylúčilo vo forme pomalidomidu močom a stolicou.

Pomalidomid sa pred vylúčením v značnej miere metabolizuje, pričom výsledné metabolity sa vylučujú predovšetkým močom. Tri prevládajúce metabolity v moči (vytvorené hydrolyzou alebo hydroxyláciou s následnou glukuronidáciou) tvoria približne 23 %, 17 % a 12 % dávky v moči, v uvedenom poradí.

Metabolity závislé od CYP predstavujú približne 43 % z celkovej vylúčenej rádioaktivity, zatiaľ čo hydrolytické metabolity nezávislé od CYP tvoria 25 % a vylučovanie nezmeneného pomalidomidu tvorí 10 % (2 % močom a 8 % stolicou).

### Populačná farmakokinetika (FK)

Na základe analýzy populačnej FK analýzy s použitím dvojkompartimentového modelu mali zdravé osoby a pacienti s MM porovnateľný zdanlivý klírens (CL/F) a zdanlivý centrálny distribučný objem (V2/F). V periférnych tkanivách bol pomalidomid prednostne vychytávaný tumormi so zdanlivým periférnym distribučným klírensom (Q/F) a zdanlivým periférnym distribučným objemom (V3/F) 3,7-násobne resp. 8-násobne vyšším ako u zdravých osôb.

### Pediatrická populácia

Po jednorazovej perorálnej dávke pomalidomidu u detí a mladých dospelých s rekurentným alebo progresívnym primárnym nádorom mozgu bol medián  $t_{max}$  2 až 4 hodiny po podaní dávky a zodpovedal hodnotám geometrickému priemeru  $C_{max}$  (CV %) 74,8 (59,4 %), 79,2 (51,7 %) a 104 (18,3 %) ng/ml pri dávkach 1,9; 2,6 a 3,4 mg/m<sup>2</sup>, v uvedenom poradí. Hodnoty AUC<sub>0-24</sub> a AUC<sub>0-inf</sub> vykazovali podobné tendencie, pričom celková expozícia bola v rozsahu približne 700 až 800 h·ng/ml pri 2 nižších dávkach a približne 1200 h·ng/ml pri vysokej dávke. Odhadované polčasy rozpadu boli v rozsahu približne 5 až 7 hodín.

Neboli žiadne jednoznačné tendencie pripísateľné stratifikácii podľa veku a užívania steroidu v MTD. Celkovo údaje naznačujú, že hodnota AUC sa zvýšila takmer úmerne zvýšeniu dávky pomalidomidu, zatiaľ čo zvýšenie hodnoty  $C_{max}$  bolo celkovo nižšie ako proporcionálne.

Farmakokinetika pomalidomidu po perorálnom podaní dávok od 1,9 mg/m<sup>2</sup>/deň do 3,4 mg/m<sup>2</sup>/deň bola stanovená u 70 pacientov vo veku od 4 do 20 rokov v integrovanej analýze v rámci štúdie vo fáze 1 a vo fáze 2 v prípade rekurentných alebo progresívnych nádorov mozgu u pediatrických pacientov. Profily koncentrácie a času pomalidomidu boli adekvátne opísané pomocou jednokompartimentového FK modelu s absorpciou a elimináciou prvého rádu. Pomalidomid vykazoval lineárnu a časovo invariantnú FK so strednou variabilitou. Typickými hodnotami CL/F, Vc/F, Ka, času oneskorenia pomalidomidu boli 3,94 l/h, 43,0 l, 1,45 h<sup>-1</sup> a 0,454 h, v uvedenom poradí. Polčas terminálnej eliminácie pomalidomidu bol 7,33 hodín. Okrem plochy povrchu tela (BSA, body surface area) žiaden z testovaných kovariantov vrátane veku a pohlavia nemal vplyv na FK pomalidomidu. Hoci sa zistilo, že BSA je štatisticky významný kovariant CL/F a Vc/F pomalidomidu, vplyv BSA na parametre expozície sa nepovažoval za klinicky významný.

Vo všeobecnosti nie je medzi deťmi a dospelými pacientmi žiaden významný rozdiel vo FK pomalidomidu.

### Starší ľudia

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky u zdravých osôb a u pacientov s mnohopočetným myelómom sa nepozoroval významný vplyv veku (19-83 rokov) na perorálny klírens pomalidomidu. V klinických štúdiách nebola potrebná žiadna úprava dávkovania u starších osôb (vo veku > 65 rokov) vystavených pomalidomidu (pozri časť 4.2).

### Porucha funkcie obličiek

Populačné farmakokinetické analýzy preukázali, že farmakokinetické ukazovatele pomalidomidu neboli u pacientov s poruchou funkcie obličiek (definované pomocou klírnsu kreatinínu alebo

odhadovaného pomeru glomerulárnej filtrácie [eGFR]) výrazne ovplyvnené, v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek ( $\text{CrCl} \geq 60 \text{ ml/min}$ ). Priemerná normalizovaná AUC expozícia pomalidomidu u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $\text{eGFR} \geq 30$  až  $\leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) bola 98,2 % s 90 % intervalom spoľahlivosti [77,4 % až 120,6 %] v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Stredná normalizovaná AUC expozícia pomalidomidu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek bez potreby hemodialýzy ( $\text{CrCl} < 30$  alebo  $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) bola 100,2 % s 90 % intervalom spoľahlivosti [79,7 % až 127,0 %] v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Stredná normalizovaná AUC expozícia pomalidomidu sa zvýšila o 35,8 % s 90 % IS [7,5 % až 70,0 %] u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek s potrebou hemodialýzy ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$  vyžadujúci hemodialýzu) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Priemerné zmeny v expozícii pomalidomidu v každej z týchto skupín s poruchou funkcie obličiek nie sú takého rozsahu, aby vyžadovali úpravu dávky.

### Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene (definovanou podľa Child-Pughových kritérií) boli mierne zmenené farmakokinetické parametre v porovnaní so zdravými osobami. Priemerná expozícia pomalidomidu vzrástla u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene o 51 % s 90 % intervalom spoľahlivosti [9 % až 110 %] v porovnaní so zdravými osobami. Priemerná expozícia pomalidomidu vzrástla u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene o 58 % s 90 % intervalom spoľahlivosti [13 % až 119 %] v porovnaní so zdravými osobami. Priemerná expozícia pomalidomidu vzrástla u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene o 72 % s 90 % intervalom spoľahlivosti [24 % až 138 %] v porovnaní so zdravými osobami. Priemerné zvýšenie expozície pomalidomidu v žiadnej z týchto skupín nie je takého rozsahu aby si vyžadovalo úpravu harmonogramu dávkovania alebo dávky (pozri časť 4.2).

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Toxikologické štúdie po opakovanom podaní dávky

U potkanov bolo chronické podávanie pomalidomidu v dávkach 50, 250 a 1 000 mg/kg/deň počas 6 mesiacov dobre tolerované. Neboli zaznamenané žiadne nežiaduce nálezy až do dávky 1 000 mg/kg/deň (175-násobok pomeru expozície v porovnaní s klinickou dávkou 4 mg).

U opíc sa pomalidomid hodnotil v štúdiách po opakovanom podaní dávky trvajúcich až 9 mesiacov. V týchto štúdiách vykazovali opice väčšiu citlivosť na účinky pomalidomidu ako potkany. Primárne toxicity pozorované u opíc súviseli s hematopoetickými/lymforetikulárnymi systémami. V 9-mesačnej štúdii u opíc s dávkami 0,05; 0,1 a 1 mg/kg/deň bola pri dávke 1 mg/kg/deň pozorovaná u 6 zvierat morbidita a predčasná eutanázia a tieto účinky boli pripisované imunosupresívnym účinkom (stafylokoková infekcia, znížený počet lymfocytov v periférnej krvi, chronický zápal hrubého čreva, histologická lymfoidná deplécia a hypocelularita kostnej drene) pri vysokých expozíciách pomalidomidu (15-násobok pomeru expozície v porovnaní s klinickou dávkou 4 mg). Tieto imunosupresívne účinky mali za následok predčasnú eutanáziu u 4 opíc z dôvodu zlého zdravotného stavu (vodnatá stolica, nechutenstvo, znížený príjem jedla a úbytok hmotnosti); histopatologické hodnotenie týchto zvierat preukázalo chronický zápal hrubého čreva a atrofiu klkov tenkého čreva. Stafylokoková infekcia sa pozorovala u 4 opíc; 3 z týchto zvierat odpovedali na antibiotickú liečbu a 1 zomrelo bez liečby. Okrem toho nálezy zhodné s akútnou myeloidnou leukémiou viedli k eutanázii u 1 opice; klinické pozorovania a klinická patológia a/alebo zmeny kostnej drene pozorované u tohto zvierat'a zodpovedali imunosupresii.

Minimálna alebo mierna proliferácia žlčového so súvisiacimi zvýšenými hladinami ALP a GGT sa pozorovali pri dávke 1 mg/kg/deň. Hodnotenie zotavených zvierat naznačilo, že všetky nálezy súvisiace s liečbou boli reverzibilné po 8 týždňoch od ukončenia dávkovania, s výnimkou proliferácie intrahepatálneho žlčového pozorovanej u 1 zvierat'a v skupine s dávkou 1 mg/kg/deň. Hladina bez pozorovaného nežiaduceho účinku (*No Observed Adverse Effect Level* - NOAEL) bola 0,1 mg/kg/deň (0,5-násobok pomeru expozície v porovnaní s klinickou dávkou 4 mg).

## Genotoxicita/karcinogenita

Pomalidomid nebol mutagénny v testoch bakteriálnych a cicavčích mutácií a neindukoval chromozomálne aberácie v lymfocytoch ľudskej periférnej krvi ani tvorbu mikronukleov v polychromatických erythrocytoch v kostnej dreni potkanov, ktorým sa podávali dávky až do 2 000 mg/kg/deň. Štúdie karcinogenity sa neuskutočnili.

## Fertilita a včasný embryonálny vývoj

V štúdiu fertility a včasného embryonálneho vývoja u potkanov bol pomalidomid podávaný samcom a samicami v dávkach 25, 250 a 1 000 mg/kg/deň. Vyšetrenie maternice počas 13. gestačného dňa preukázalo zníženie priemerného počtu živých embryí a zvýšenie postimplantačných strát pri všetkých hladinách dávky. Preto NOAEL pre tieto pozorované účinky bola < 25 mg/kg/deň (AUC<sub>24h</sub> bolo 39 960 ng•h/ml (nanogram•hodina/mililitre) pri tejto najnižšej testovanej dávke a pomer expozície bol 99-násobkom v porovnaní s klinickou dávkou 4 mg). Pri liečbe samcov v tejto štúdiu boli samce parené s neliečenými samicami, všetky parametre maternice boli porovnateľné s kontrolami. Na základe týchto výsledkov boli pozorované účinky pripísané liečbe samíc.

## Embryo-fetálny vývoj

Zistilo sa, že pomalidomid je teratogénny u potkanov a králikov, keď sa podáva počas obdobia hlavnej organogenézy. V štúdiu embryofetálnej vývojovej toxicity u potkanov sa pri všetkých hladinách dávky (25, 250 a 1 000 mg/kg/deň) pozorovali malformácie ako chýbajúci močový mechúr, chýbajúca štítina žľaza a fúzia a chybné pripojenie lumbálnych a hrudných stavcových elementov (centrálny a/alebo neurálny oblúk).

V tejto štúdiu sa nepozorovala žiadna maternálna toxicita. Preto bola maternálna NOAEL 1 000 mg/kg/deň a NOAEL pre vývojovú toxicitu bola < 25 mg/kg/deň (AUC<sub>24h</sub> bola 34 340 ng•h/ml v 17. gestačnom dni pri najnižšej testovanej dávke a pomer expozície bol 85-násobkom v porovnaní s klinickou dávkou 4 mg). U králikov spôsobil pomalidomid pri dávkach pohybujúcich sa od 10 do 250 mg/kg embryo-fetálne vývojové malformácie. Zvýšený výskyt srdcových anomálií sa pozoroval pri všetkých dávkach s významným zvýšením pri dávke 250 mg/kg/deň. Pri dávke 100 a 250 mg/kg/deň sa pozorovalo mierne zvýšenie postimplantačnej straty a mierne zníženie telesnej hmotnosti plodu. Pri dávke 250 mg/kg/deň sa pozorovali malformácie plodu, ktoré zahŕňali anomálie končatín (ohnutá a/alebo stočená predná a/alebo zadná končatina, nepripojený alebo chýbajúci prst) a súvisiace skeletálne malformácie (neosifikovaná záprstná kosť, chybné pripojená falanga a záprstná kosť, chýbajúci prst, neosifikovaná falanga a krátka neosifikovaná alebo ohnutá píšťala); stredne závažná dilatácia laterálnej komory v mozgu; abnormálne umiestnenie pravej subklavikulárnej artérie; chýbajúci stredný lalok pľúc; nízko uložená oblička; zmenená morfológia pečene; nekompletná alebo neosifikovaná panva; zvýšený priemer nadpočetných hrudných rebier a znížený priemer osifikovaných priehlavkov. Mierne zníženie prírastku maternálnej telesnej hmotnosti, významné zníženie triglyceridov a významné zníženie absolútnej a relatívnej hmotnosti sleziny sa pozorovali pri dávke 100 a 250 mg/kg/deň. Maternálna NOAEL bola 10 mg/kg/deň a vývojová NOAEL bola < 10 mg/kg/deň (AUC<sub>24h</sub> bola 418 ng•h/ml 19. gestačný deň pri tejto najnižšej testovanej dávke, ktorá bola podobná ako hodnota získaná pri klinickej dávke 4 mg).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Obsah kapsuly

Celulóza, mikrokryštalická (E460)  
Maltodextrín  
Stearyl-fumarát sodný

### Telo kapsuly

*Pomalidomid Sandoz 1 mg*

Želatína

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

*Pomalidomid Sandoz 2 mg*

Želatína

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

*Pomalidomid Sandoz 3 mg*

Želatína

Oxid titaničitý (E171)

Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

*Pomalidomid Sandoz 4 mg*

Želatína

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

Erytrozín (E127)

### Uzáver kapsuly

*Pomalidomid Sandoz 1 mg*

Želatína

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

*Pomalidomid Sandoz 2 mg*

Želatína

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

*Pomalidomid Sandoz 3 mg*

Želatína

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

*Pomalidomid Sandoz 4 mg*

Želatína

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

### Tlačové farbivo

Šelaková glazúra ~45 % (20 % esterifikovaná)

Oxid titaničitý (E171)

Propylénglykol

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Kapsuly sú balené v oPA/Alu/PVC/Alu blistroch alebo oPA/Alu/PVC/Alu blistroch s jednotlivou dávkou.

Veľkosť balenia 14, 21, 14 x 1 alebo 21 x 1 kapsúl.  
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Kapsuly sa nemajú otvárať ani drviť. Ak sa prášok z pomalidomidu dostane do kontaktu s kožou, koža sa má okamžite a dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak sa pomalidomid dostane do kontaktu so sliznicami, majú sa dôkladne opláchnuť vodou.

Zdravotnícki pracovníci a opatrovatelia majú pri manipulácii s blistrom alebo kapsulou používať jednorazové rukavice. Rukavice sa potom musia opatrne odstrániť, aby sa zabránilo kontaktu s kožou, vložiť do uzatvárateľného plastového polyetylénového vrečka a zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Ruky sa následne dôkladne umyjú vodou a mydlom. Ženy, ktoré sú tehotné alebo majú podozrenie, že by mohli byť tehotné, nesmú s blistrom alebo s kapsulou manipulovať (pozri časť 4.4).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Po skončení liečby sa nepoužitý liek musí vrátiť lekárnikovi.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ľubl'ana  
Slovinsko

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

Pomalidomide Sandoz 1 mg: 59/0237/24-S  
Pomalidomide Sandoz 2 mg: 59/0238/24-S  
Pomalidomide Sandoz 3 mg: 59/0239/24-S  
Pomalidomide Sandoz 4 mg: 59/0240/24-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii lieku, ev.č.: 2023/04117-REG, 2023/04119-REG, 2023/04120-REG, 2023/04122-REG

Dátum prvej registrácie:

Dátum posledného predĺženia registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2024