SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pomalidomid SaneXcel 2 mg
Pomalidomid SaneXcel 3 mg
Pomalidomid SaneXcel 4 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Pomalidomid SaneXcel 2 mg
Každá tvrdá kapsula obsahuje 2 mg pomalidomidu.

Pomocné látky so známym účinkom:
Každá tvrdá kapsula obsahuje 234,60 mg laktózy (pozri časť 4.4).
Každá tvrdá kapsula obsahuje 0,30 mg žlte oranžovej (E 110) (pozri časť 4.4).

Pomalidomid SaneXcel 3 mg
Každá tvrdá kapsula obsahuje 3 mg pomalidomidu.

Pomocná látka so známym účinkom:
Každá tvrdá kapsula obsahuje 233,60 mg laktózy (pozri časť 4.4).

Pomalidomid SaneXcel 4 mg
Každá tvrdá kapsula obsahuje 4 mg pomalidomidu.

Pomocná látka so známym účinkom:
Každá tvrdá kapsula obsahuje 232,60 mg laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Pomalidomid SaneXcel 2 mg
Tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 2 (15 – 18 mm) s nepriehľadným oranžovým telom a nepriehľadným modrým viečkom.

Pomalidomid SaneXcel 3 mg
Tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 2 (15 – 18 mm) s nepriehľadným zeleným telom a nepriehľadným modrým viečkom.

Pomalidomid SaneXcel 4 mg
Tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 2 (15 – 18 mm) s nepriehľadným modrým telom a nepriehľadným modrým viečkom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Pomalidomid SaneXcel v kombinácii s dexametazónom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí podstúpili najmenej dva predchádzajúce terapeutické režimy zahŕňajúce lenalidomid a bortezomib a u ktorých došlo k progresii ochorenia pri poslednej liečbe.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa musí začať a sledovať pod dohľadom lekárov so skúsenosťami s liečbou mnohopočetného myelómu.

V podávaní 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 začiatočná dávka je 4 mg pomalidomidu užívaná perorálne jedenkrát 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 začiatočná dávka bortezomibu je 1,3 mg/m^2 podávaná jedenkrát denne intravenózne alebo subkutánne v dňoch uvedených v tabuľke 1. Odporúčaná dávka dexametazónu je 20 mg užívaná perorálne jedenkrát 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. Odporúčaná dávkovacia schéma 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^2)	•			•				•			•										
Dexametazón (20 mg)*	•	•		•	•			•	•		•	•									
Od cyklu 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^2)	•							•													
Dexametazón (20 mg)*	•	•						•	•												

* Pre pacientov vo veku > 75 rokov pozri časť Osobitné skupiny pacientov.

Úprava dávky alebo prerušenie podávania pomalidomidu
Pred začatím nového cyklu pomalidomidu musí byť počet neutrofilov ≥ 1 x 10^9/l a počet trombocytov musí byť ≥ 50 x 10^9/l.

Pokyny na prerušenie liečby alebo zníženie dávky z dôvodu nežiaducich reakcií súvisiacich s pomalidomidom sú uvedené v tabuľke 2 a úrovne dávok sú definované v tabuľke 3 nižšie:

Tabuľka 2. Pokyny na úpravu dávky pomalidomidu[∞]

Toxicita	**Úprava dávky**
Neutropénia* ANC** < 0,5 x 10^9/l alebo febrilná neutropénia (horúčka ≥ 38,5 °C a ANC < 1 x 10^9/l)	Prerušte liečbu pomalidomidom na zvyšok cyklu. Týždenne sledujte CBC***.
Návrat ANC na ≥ 1 x 10^9/l	Pokračujte v liečbe pomalidomidom dávkou o jednu úroveň nižšou, ako bola predchádzajúca dávka.
Každý ďalší pokles na < 0,5 x 10^9/l	Prerušte liečbu pomalidomidom.
Návrat ANC na ≥ 1 x 10^9/l	Pokračujte v liečbe pomalidomidom dávkou o jednu úroveň nižšou, ako bola predchádzajúca dávka.
Trombocytopénia Počet trombocytov < 25 x 10^9/l	Prerušte liečbu pomalidomidom na zvyšok cyklu. Týždenne sledujte CBC***.
Návrat počtu trombocytov na ≥ 50 x 10^9/l	Pokračujte v liečbe pomalidomidom dávkou o jednu úroveň nižšou, ako bola predchádzajúca dávka.
Každý ďalší pokles na < 25 x 10^9/l	Prerušte liečbu pomalidomidom.
Návrat počtu trombocytov ≥ 50 x 10^9/l	Pokračujte v liečbe pomalidomidom dávkou o jednu úroveň nižšou, ako bola predchádzajúca dávka.
Vyrážka Vyrážka = 2. – 3. stupeň	Zvážte prerušenie alebo ukončenie 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 s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS))	Natrvalo ukončite liečbu pomalidomidom (pozri časť 4.4).
Iné Iné nežiaduce reakcie ≥ 3. stupňa súvisiace s pomalidomidom	Prerušte liečbu pomalidomidom na zvyšok cyklu. Pokračujte v liečbe v ďalšom cykle dávkou o jednu úroveň nižšou, ako bola predchádzajúca dávka (nežiaduca reakcia musí vymiznúť alebo sa musí zmierniť na stupeň ≤ 2 pred opätovným začatím podávania).

[∞] Pokyny na úpravu dávky v tejto tabuľke sa vzťahujú na pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom a na pomalidomid v kombinácii s dexametazónom.
* V prípade neutropénie má lekár zvážiť použitie rastových faktorov.
** ANC (*Absolute Neutrophil Count*) – absolútny počet neutrofilov
*** CBC (*Complete Blood Count*) – kompletný krvný obraz

Tabuľka 3. Zníženie dávky pomalidomidu[∞]

Úroveň dávky	**Perorálna dávka pomalidomidu**
Začiatočná dávka	4 mg
Úroveň dávky -1	3 mg
Úroveň dávky -2	2 mg
Úroveň dávky -3	1 mg

[∞] 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 ukončiť.

Silné inhibítory CYP1A2
Ak sa súbežne s pomalidomidom podávajú silné inhibítory 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 z dôvodu nežiaducich reakcií súvisiacich s bortezomibom sú v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) pre bortezomib.

Úprava dávky alebo prerušenie podávania dexametazónu
Pokyny na prerušenie liečby alebo zníženie dávky pri nežiaducich reakciách súvisiacich s nízkou dávkou dexametazónu sú uvedené v tabuľkách 4 a 5 nižšie. Prerušenie liečby a obnovenie podávania je však na rozhodnutí lekára podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC).

Tabuľka 4. Pokyny na úpravu dávky dexametazónu

Toxicita	**Úprava dávky**
Dyspepsia = 1. – 2. stupňa	Udržujte dávku a liečte blokátormi histamínu (H_2) alebo podobnými liekmi. Pri pretrvávaní príznakov znížte dávku o jednu úroveň.
Dyspepsia ≥ 3. stupňa	Prerušte podávanie až do zvládnutia príznakov. Pridajte blokátor H_2 alebo podobný liek a pokračujte dávkou o jednu úroveň nižšou, ako bola predchádzajúca dávka.
Edém ≥ 3. stupňa	Použite diuretiká podľa potreby a znížte dávku o jednu úroveň.
Zmätenosť alebo zmena nálady ≥ 2. stupňa	Prerušte podávanie až do vymiznutia príznakov. Pokračujte dávkou o jednu úroveň nižšou, ako bola predchádzajúca dávka.
Svalová slabosť ≥ 2. stupňa	Prerušte podávanie až do zmiernenia svalovej slabosti na ≤ 1. stupeň. Pokračujte dávkou o jednu úroveň nižšou, ako bola predchádzajúca dávka.
Hyperglykémia ≥ 3. stupňa	Znížte dávku o jednu úroveň. Podľa potreby liečte inzulínom alebo perorálnymi antidiabetikami.
Akútna pankreatitída	Ukončite podávanie dexametazónu v rámci terapeutického režimu.
Ostatné nežiaduce reakcie ≥ 3. stupňa súvisiace s dexametazónom	Zastavte podávanie dexametazónu, kým sa nežiaduca reakcia nezmierni na ≤ 2. stupeň. Pokračujte dávkou o jednu úroveň nižšou, ako bola predchádzajúca dávka.

Ak sa zotavenie z toxicity predĺži na viac ako 14 dní, liečba dexametazónom má pokračovať dávkou o jednu úroveň nižšou, ako bola 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)**
Začiatočná dávka	20 mg	10 mg
Úroveň dávky -1	12 mg	6 mg
Úroveň dávky -2	8 mg	4 mg

Podávanie dexametazónu sa má ukončiť, ak pacient vo veku ≤ 75 rokov netoleruje dávku 8 mg alebo pacient vo veku > 75 rokov netoleruje dávku 4 mg.

V prípade trvalého ukončenia podávania ktorejkoľvek zložky liečebného režimu je pokračovanie v liečbe ostatnými liekmi na rozhodnutí lekára.

Pomalidomid v kombinácii s dexametazónom
Odporúčaná začiatočná dávka je 4 mg pomalidomidu užívaná perorálne jedenkrát denne v dňoch 1 až 21 každého 28-dňového cyklu.

Odporúčaná dávka dexametazónu je 40 mg užívaná perorálne jedenkrát 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 uvedené v tabuľke 4. Pokyny na zníženie dávky z dôvodu nežiaducich reakcií súvisiacich s dexametazónom sú uvedené nižšie v tabuľke 6. Prerušenie liečby/obnovenie podávania je však na rozhodnutí lekára podľa aktuálneho súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC).

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**
Začiatočná dávka	40 mg	20 mg
Úroveň dávky -1	20 mg	12 mg
Úroveň dávky -2	10 mg	8 mg

Podávanie dexametazónu sa má ukončiť, ak pacient vo veku ≤ 75 rokov netoleruje dávku 10 mg alebo pacient vo veku > 75 rokov netoleruje dávku 8 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby
Nie je potrebná žiadna úprava dávky pomalidomidu.

Pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom
U pacientov vo veku > 75 rokov je začiatočná dávka dexametazónu:
- Cyklus 1 až 8: 10 mg jedenkrát denne v dňoch 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 a 12 každého 21-dňového cyklu
- Cyklus 9 a ďalšie: 10 mg jedenkrát denne v dňoch 1, 2, 8 a 9 každého 21-dňového cyklu.

Pomalidomid v kombinácii s dexametazónom
U pacientov vo veku > 75 rokov je začiatočná dávka dexametazónu:
- 20 mg jedenkrát denne v dňoch 1, 8, 15 a 22 každého 28-dňového cyklu.

Porucha funkcie pečene
Pacienti s hodnotou celkového bilirubínu v sére > 1,5 x horná hranica normálneho rozmedzia (*upper limit of normal range*, ULN) boli z klinických štúdií vylúčení. Porucha funkcie pečene má mierny účinok na farmakokinetiku pomalidomidu (pozri časť 5.2). U pacientov s poruchou funkcie pečene, definovanou podľa kritérií Childa-Pugha, nie je potrebná žiadna úprava začiatočnej 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 žiadna úprava dávky pomalidomidu. V dňoch kedy pacient podstupuje hemodialýzu, má dávku pomalidomidu užiť po hemodialýze.

Pediatrická populácia
Použitie pomalidomidu sa netýka detí vo veku 0 – 17 rokov pre indikáciu mnohopočetný myelóm. 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.
Pomalidomid SaneXcel tvrdé kapsuly sa majú užívať perorálne každý deň v rovnakom čase. Kapsuly sa nesmú otvárať, lámať ani žuť (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.

Pri vyberaní kapsuly z blistra sa odporúča zatlačiť len na jednej strane kapsuly, aby sa minimalizovalo riziko deformácie alebo rozlomenia kapsuly.

4.3 Kontraindikácie

- Tehotenstvo.
- Ženy vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené všetky podmienky programu prevencie tehotenstva (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Pacienti mužského pohlavia, ktorí nie sú schopní dodržiavať požadované antikoncepčné opatrenia (pozri časť 4.4).
- Precitlivenosť 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 pacientov, 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 ≥ 50 rokov a prirodzená amenorea počas ≥ 1 roka (amenorea po liečbe rakoviny alebo počas dojčenia nevylučuje možnosť otehotnenia).
- Predčasné zlyhanie vaječníkov potvrdené špecialistom - gynekológom.
- Predošlá bilaterálna salpingo-ooforektómia alebo hysterektómia.
- Genotyp XY, Turnerov syndróm, agenéza maternice.

Poradenstvo
U žien vo fertilnom veku 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.

Farmakokinetické údaje u pacientov mužského pohlavia užívajúcich pomalidomid preukázali, že pomalidomid je počas liečby prítomný v ľudskej sperme. Ako preventívne opatrenie a vzhľadom na osobitné skupiny pacientov 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, keď užíva pomalidomid, alebo do 7 dní po ukončení užívania pomalidomidu, má okamžite informovať svojho ošetrujúceho lekára a že sa odporúča poslať partnerku k špecialistovi z odboru teratológie alebo k lekárovi so skúsenosťami v teratológii na vyšetrenie a konzultáciu.

<u>Antikoncepcia</u>
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 pacientka ešte nepoužíva účinnú antikoncepciu, musí byť odoslaná k špecialistovi - gynekológovi, ktorý jej poradí s výberom vhodnej antikoncepcie, aby sa mohlo začať s jej používaním.

Za príklady vhodných metód antikoncepcie je možné považovať nasledovné:
- Implantát
- Vnútromaternicový systém uvoľňujúci levonorgestrel
- Depotný medroxyprogesterón-acetát
- Sterilizácia vajíčkovodov
- Sexuálny styk výhradne s partnerom, ktorý podstúpil vazektómiu, pričom vazektómia musí byť overená dvomi negatívnymi spermiogramami
- Tabletky inhibujúce ovuláciu obsahujúce iba progesterón (t. j. dezogestrel)

Z dôvodu zvýšeného rizika venózneho tromboembolizmu u pacientov s mnohopočetným myelómom užívajúcich pomalidomid a dexametazón sa kombinované perorálne kontraceptíva 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

tromboembolizmu 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 pacientok s neutropéniou.

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

Tehotenský test
U žien vo fertilnom veku sa musia v súlade s lokálnou praxou vykonať pod lekárskym dohľadom tehotenské testy s citlivosťou minimálne 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 sa tehotenský test, vystavenie receptu a výdaj lieku majú uskutočniť v ten istý deň. Výdaj pomalidomidu ženám vo fertilnom veku sa má uskutočniť do 7 dní od predpísania lieku.

Pred začatím liečby
Tehotenský test sa má vykonať pod lekárskym dohľadom počas konzultácie, keď je predpísaný pomalidomid, alebo v priebehu 3 dní 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 lekárskym 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 v priebehu 3 dní pred návštevou u predpisujúceho lekára.

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

Pacienti nemajú darovať krv, spermu ani spermie počas liečby (vrátane prerušenia podávania) a 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, nemajú 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 edukačnú 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 sa má tehotenský test, predpísanie a výdaj lieku uskutočniť 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 relabujúcim/refraktérnym mnohopočetným myelómom, po ktorej nasledovala anémia a trombocytopénia. U pacientov sa má 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 raz mesačne. Môže byť potrebná úprava dávky (pozri časť 4.2). Pacienti môžu vyžadovať použitie krvných derivátov a/alebo rastových faktorov.

Tromboembolické príhody
U pacientov užívajúcich pomalidomid buď v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom alebo v kombinácii s dexametazónom sa vyvinuli venózne tromboembolické 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 tromboembóliu – vrátane trombózy v anamnéze– majú byť dôkladne monitorovaní. Majú sa prijať opatrenia na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia). Pacientom a lekárom sa odporúča pozorne sledovať prejavy a príznaky tromboembólie. Pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyvinú príznaky, ako je dýchavičnosť, bolesť na hrudi, 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 tromboembólie. Preto sa erytropoetické látky, ako aj iné látky, ktoré môžu zvyšovať riziko tromboembolických 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 ≥ 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 pektoris) 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 s vysokou nádorovou záťažou pred liečbou sú najviac ohrození syndrómom z rozpadu nádoru. Títo pacienti sa majú dôkladne sledovať a majú sa vykonať 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 poučiť o prejavoch a príznakoch týchto reakcií a upozorniť ich, aby v prípade rozvoja týchto príznakov ihneď vyhľadali lekársku pomoc. Podávanie pomalidomidu sa musí ukončiť pri exfoliatívnom alebo bulóznom výseve alebo pri podozrení na SJS, TEN alebo DRESS a nemá sa pokračovať v podávaní ani po odznení týchto reakcií. Pacienti so závažnými alergickými reakciami súvisiacimi s talidomidom alebo lenalidomidom v 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 bola pozorovaná 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 infekciou vírusom hepatitídy B (HBV) v minulosti, liečených pomalidomidom v kombinácii s dexametazónom, boli hlásené zriedkavé prípady reaktivácie hepatitídy B. Niektoré z týchto prípadov progredovali do akútneho zlyhania pečene, čo viedlo k ukončeniu liečby pomalidomidom. Pred začatím liečby pomalidomidom sa má spraviť test na prítomnosť vírusu hepatitídy B. U pacientov s pozitívnym testom na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom, ktorý má skúsenosti s liečbou hepatitídy B. Opatrnosť sa odporúča pri kombinácii pomalidomidu s dexametazónom u pacientov s infekciou HBV v minulosti, vrátane pacientov, ktorí sú anti-HBc pozitívni, ale HBsAg negatívni. U týchto pacientov sa majú počas liečby starostlivo monitorovať prejavy a príznaky aktívnej infekcie HBV.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, 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 podstúpili liečbu inou imunosupresívnou chemoterapiou. Lekári majú pacientov pravidelne sledovať a u pacientov s novými alebo so zhoršujúcimi sa neurologickými, kognitívnymi alebo behaviorálnymi prejavmi alebo príznakmi sa má 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, vyšetrení mozgu magnetickou

rezonanciou a analýze cerebrospinálnej tekutiny na prítomnosť DNA vírusu JC (JCV) polymerázovou reťazovou reakciou (*polymerase chain reaction*, 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) v kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Obsah laktózy
Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Obsah azofarbív
Tento liek obsahuje žlť oranžovú (E 110). Môže vyvolať alergické reakcie.

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 priemernú expozíciu pomalidomidu o 107 % s 90 % intervalom spoľahlivosti [91 % až 124 %] v porovnaní s kombináciou pomalidomid a ketokonazol. V druhej štúdii na hodnotenie vplyvu samotného inhibítora CYP1A2 na metabolické zmeny zvýšilo súbežné podávanie samotného fluvoxamínu s pomalidomidom priemernú expozíciu pomalidomidu o 125 % s 90 % intervalom spoľahlivosti [98 % až 157 %] v porovnaní so samotným pomalidomidom. 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 žena liečená pomalidomidom otehotnie, liečba sa musí ukončiť a pacientka sa má odporučiť k špecialistovi z odboru teratológie, ktorý posúdi riziko a poskytne poradenstvo. Ak otehotnie partnerka pacienta

liečeného pomalidomidom, partnerka sa má odporučiť k špecialistovi z odboru teratológie, ktorý posúdi riziko a 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 po podaní zistil v materskom mlieku laktujúcich samíc potkanov. Vzhľadom na možné nežiaduce účinky pomalidomidu u dojčených novorodencov 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 hlásila únava, znížená úroveň vedomia, zmätenosť a závrat. V prípade výskytu týchto príznakov majú byť pacienti poučení, aby počas liečby pomalidomidom neviedli vozidlá, neobsluhovali stroje ani nevykonávali nebezpečné činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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 %). Ďalšie hlásené závažné 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 reakcie periférnej neuropatie boli hlásené u 12,3 % pacientov a venózne embolické alebo trombotické (VTE) nežiaduce reakcie 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.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie pozorované u pacientov liečených pomalidomidom v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom, pomalidomidom v kombinácii s dexametazónom a zo sledovania 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 (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 7. Nežiaduce reakcie (*adverse reactions*, ADR) hlásené v klinických skúšaniach a po uvedení lieku na trh

Kombinácia liečby	**pomalidomid/ bortezomib/dexametazón**		**pomalidomid/ dexametazón**	
Trieda orgánových systémov /Preferovaný výraz	**Všetky ADR**	**ADR 3. - 4. stupňa**	**Všetky ADR**	**ADR 3. - 4. stupňa**
Infekcie a nákazy				
pneumónia	Veľmi časté	Veľmi časté	-	-
pneumónia (bakteriálne, vírusové a mykotické 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 *Clostridium difficile*	Časté	Časté	-	-
bronchopneumónia	-	-	Časté	Časté
infekcia dýchacích ciest	Časté	Časté	Časté	Časté
infekcia dolných dýchacích ciest	Časté	Časté	-	-
pľúcna infekcia	Časté	Menej časté	-	-
chrípka	Veľmi časté	Časté	-	-
bronchiolitída	Časté	Časté	-	-
infekcia močových ciest	Veľmi časté	Časté	-	-
nazofaryngitída	-	-	Časté	-
herpes zoster	-	-	Časté	Menej časté
reaktivácia hepatitídy B	-	-	Neznáme*	Neznáme*
Benígne, malígne a nešpecifikované novotvary (vrátane cýst a polypov)				
bazocelulárny karcinóm	Časté	Menej časté	-	-
bazocelulárny karcinóm kože	-	-	Menej časté	Menej časté
skvamocelulárny karcinóm kože	-	-	Menej časté	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému				
neutropénia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
trombocytopénia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
leukopénia	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté	Časté
anémia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
febrilná neutropénia	Časté	Časté	Časté	Časté

Kombinácia liečby	**pomalidomid/ bortezomib/dexametazón**		**pomalidomid/ dexametazón**	
Trieda orgánových systémov /Preferovaný výraz	**Všetky ADR**	**ADR 3. - 4. stupňa**	**Všetky ADR**	**ADR 3. - 4. stupňa**
lymfopénia	Časté	Časté	-	-
pancytopénia	-	-	Časté*	Časté*
Poruchy imunitného systému				
angioedém	-	-	Časté*	Menej časté*
urtikária	-	-	Časté*	Menej časté*
anafylaktická reakcia	Neznáme*	Neznáme*	-	-
odmietnutie transplantovaného solídneho orgánu	Neznáme*	-	-	-
Poruchy endokrinného systému				
hypotyreóza	Menej časté*	-	-	-
Poruchy metabolizmu a výživy				
hypokaliémia	Veľmi časté	Časté	-	-
hyperglykémia	Veľmi časté	Časté	-	-
hypomagneziémia	Časté	Časté	-	-
hypokalciémia	Časté	Časté	-	-
hypofosfatémia	Časté	Časté	-	-
hyperkaliémia	Časté	Časté	Časté	Časté
hyperkalciémia	Časté	Časté	-	-
hyponatriémia	-	-	Časté	Časté
znížená chuť do jedla	-	-	Veľmi časté	Menej časté
hyperurikémia	-	-	Časté*	Časté*
syndróm z rozpadu nádoru	-	-	Menej časté*	Menej časté*
Psychiatrické poruchy				
nespavosť	Veľmi časté	Časté	-	-
depresia	Časté	Časté	-	-
stav zmätenosti	-	-	Časté	Časté
Poruchy nervového systému				
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 senzomotorická neuropatia	Časté	Časté	-	-
parestézia	Časté	-	-	-
dysgeúzia	Časté	-	-	-
znížená úroveň vedomia	-	-	Časté	Časté
intrakraniálne krvácanie	-	-	Časté*	Menej časté*
cerebrovaskulárna príhoda	-	-	Menej časté*	Menej časté*
Poruchy oka				
katarakta	Časté	Časté	-	-
Poruchy ucha a labyrintu				
vertigo	-	-	Časté	Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
fibrilácia predsiení	Veľmi časté	Časté	Časté*	Časté*
srdcové zlyhanie	-	-	Časté*	Časté*
infarkt myokardu	-	-	Časté*	Menej časté*
Poruchy ciev				
hlboká žilová trombóza	Časté	Menej časté	Časté	Menej časté
hypotenzia	Časté	Časté	-	-

Kombinácia liečby	**pomalidomid/ bortezomib/dexametazón**		**pomalidomid/ dexametazón**	
Trieda orgánových systémov /Preferovaný výraz	**Všetky ADR**	**ADR 3. - 4. stupňa**	**Všetky ADR**	**ADR 3. - 4. stupňa**
hypertenzia	Časté	Časté	-	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
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*
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
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	-	-	-
abdominálna distenzia	Časté	Menej časté	-	-
krvácanie z gastrointestinálneho traktu	-	-	Časté	Menej časté
Poruchy pečene a žlčových ciest				
hyperbilirubinémia	-	-	Menej časté	Menej časté
hepatitída	-	-	Menej časté*	-
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
vyrážka	Veľmi časté	Časté	Časté	Časté
pruritus	-	-	Časté	-
lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi	-	-	Neznáme*	Neznáme*
toxická epidermálna nekrolýza	-	-	Neznáme*	Neznáme*
Stevensov-Johnsonov syndróm	-	-	Neznáme*	Neznáme*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
svalová slabosť	Veľmi časté	Časté	-	-
bolesť chrbta	Veľmi časté	Časté	-	-
bolesť kostí	Časté	Menej časté	Veľmi časté	Časté
svalové kŕče	Veľmi časté	-	Veľmi časté	Menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest				
akútne poškodenie obličiek	Časté	Časté	-	-
chronické poškodenie obličiek	Časté	Časté	-	-
retencia moču	Časté	Časté	Časté	Menej časté
zlyhanie obličiek	-	-	Časté	Časté
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				
bolesť v panve	-	-	Časté	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
únava	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté	Časté
pyrexia	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté	Časté
periférny edém	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté	Časté
bolesť hrudníka nekardiálneho pôvodu	Časté	Časté	-	-
edém	Časté	Časté	-	-
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				

Kombinácia liečby	**pomalidomid/ bortezomib/dexametazón**		**pomalidomid/ dexametazón**	
Trieda orgánových systémov /Preferovaný výraz	**Všetky ADR**	**ADR 3. - 4. stupňa**	**Všetky ADR**	**ADR 3. - 4. stupňa**
zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy	Časté	Časté	Časté	Časté
zníženie telesnej hmotnosti	Časté	Časté	-	-
zníženie počtu neutrofilov	-	-	Časté	Časté
zníženie počtu bielych krviniek	-	-	Časté	Časté
zníženie počtu trombocytov	-	-	Časté	Časté
zvýšenie hladiny kyseliny močovej v krvi	-	-	Časté*	Menej časté*
Poranenia, otravy a komplikácie pri zákroku				
pád	Časté	Časté	-	-

***** Hlásené počas používania po uvedení lieku na trh

Opis 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 ukončeniu liečby pomalidomidom u 0,7 % pacientov a málokedy bola závažná.

Febrilná neutropénia (FN) bola hlásená u 3,2 % (Pom + Btz + Dex) pacientov a u 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 u 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 u 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 vyskytli 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.

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

Venózne tromboembolické príhody (*Venous Thromboembolic Events*, 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 ≥ 2. stupňa s bolesťami vyskytujúcimi sa 14 dní pred randomizáciou boli vylúčení z klinických skúšaní. 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 neuropatiu v anamnéze na začiatku štúdie. Periférna neuropatia viedla k ukončeniu liečby bortezomibom u približne 14,4 % pacientov, pomalidomidom u 1,8 % a dexametazónom u 1,8 % pacientov v skupine s Pom + Btz + Dex a 8,9 % pacientov v skupine s Btz + Dex.

Periférna neuropatia - pomalidomid v kombinácii s dexametazónom
Pacienti s prebiehajúcou periférnou neuropatiou ≥ 2. stupňa boli vylúčení z klinických štúdií. Periférna neuropatia sa vyskytla u 12,3 % pacientov (1,0 % 3. alebo 4. stupňa). Žiadna periférna neuropatia nebola hlásená ako závažná a periférna neuropatia viedla k ukončeniu liečby u 0,3 % pacientov (pozri časť 4.4).

Krvácanie
Pri liečbe pomalidomidom boli hlásené hemoragické poruchy, obzvlášť u pacientov s rizikovými faktormi, akými je súbežné 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 zdravým dobrovoľníkom 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 dávku bola myelosupresia. V štúdiách sa zistilo, že pomalidomid sa odstraňuje 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 línií 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-α a IL-6) monocytmi. Pomalidomid tiež inhibuje angiogenézu 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 pleiotropný bunkový efekt pozorovaný 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 porovnávali s bortezomibom a nízkou dávkou dexametazónu (Btz + LD-Dex) v multicentrickej, randomizovanej, otvorenej 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 mali preukázanú 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 bolo mužského pohlavia s mediánom veku v celkovej populácii 68 rokov (min, max: 27, 89 rokov). Približne 70 % pacientov bolo refraktérnych 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^2/dávka) dostávali pacienti v oboch skupinách 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 [≤ 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 cyklu od cyklu 9 a 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 so zámerom liečby (*intent to treat population,* ITT). Po mediáne sledovania 15,9 mesiaca bol medián PFS 11,20 mesiaca (95 % IS 9,66; 13,73) v skupine Pom + Btz + LD-Dex. V skupine Btz + LD-Dex bol medián PFS 7,1 mesiaca (95 % IS: 5,88; 8,48).

Zhrnutie údajov celkovej účinnosti je uvedené v tabuľke 8 s ukončením zberu údajov 26. októbra 2017.
Kaplanova-Meierova krivka pre parameter PFS v ITT populácii je znázornená na obrázku 1.

Tabuľka 8. Súhrn údajov celkovej účinnosti

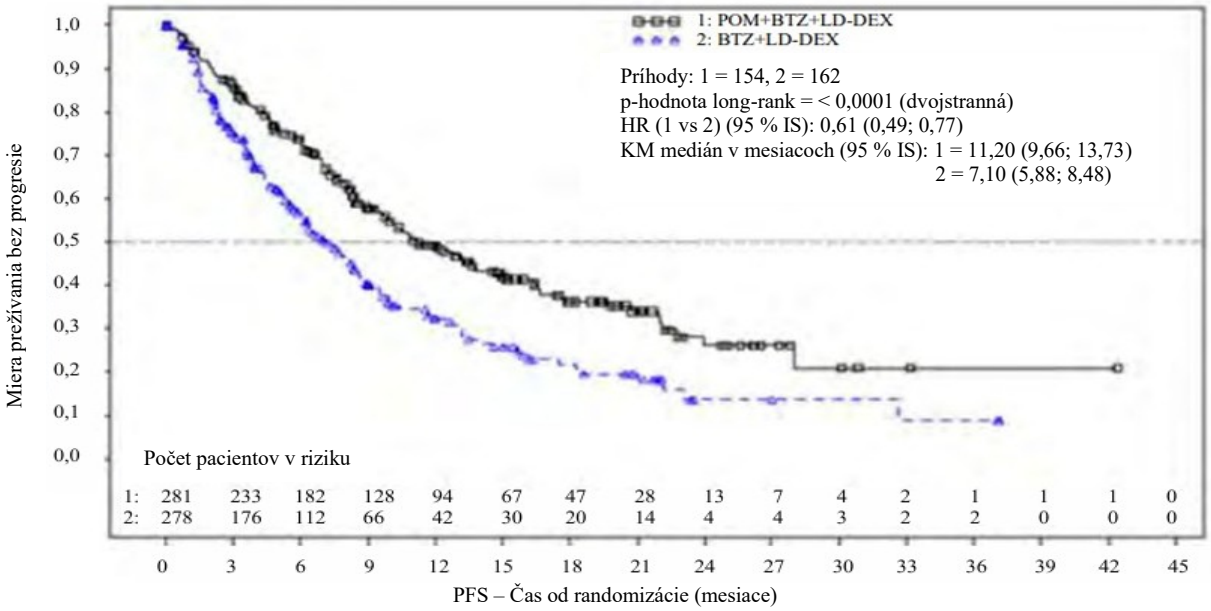
	Pom + Btz + LD-Dex (N = 281)	Btz + LD-Dex (N = 278)
PFS (v mesiacoch)		
Medián[a] času (95 % IS)[b]	11,20 (9,66; 13,73)	7,10 (5,88; 8,48)
HR[c] (95 % IS), p-hodnota[d]	0,61 (0,49; 0,77); < 0,0001	
ORR, n (%)	82,2 %	50,0 %
sCR	9 (3,2)	2 (0,7)
CR	35 (12,5)	9 (3,2)
VGPR	104 (37,0)	40 (14,4)
PR	83 (29,5)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

Btz = bortezomib; IS = Interval spoľahlivosti - *Confidence interval*; CR = Úplná odpoveď - *Complete response*; DoR = Dĺžka trvania odpovede - *Duration of response*; HR = Pomer rizika - *Hazard Ratio*; LD-Dex = nízka dávka dexametazónu - *low-dose dexamethasone*; OR = pomer šancí - *Odds ratio*; ORR = Celková miera odpovede - *Overall response rate*; PFS = Prežívanie bez progresie - *Progression free survival*; POM = pomalidomid; PR = čiastočná odpoveď - *Partial Response*; sCR = Striktne kompletná odpoveď - *Stringent complete response*; VGPR = Veľmi dobrá čiastočná odpoveď - *Very good partial response*.
[a] Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.
[b] 95 % IS okolo mediánu.
[c] Založené na Coxovom modeli proporcionálnych rizík.
[d] p-hodnota je založená na stratifikovanom long-rank teste.
[e] Pomer šancí je pre Pom + Btz + LD-Dex:Btz + LD-Dex.
[f] p-hodnota je založená na CMH teste stratifikovaného podľa veku (< = 75 oproti > 75), podľa počtu predchádzajúcich anti-myelómových režimov (1 oproti > 1) a podľa beta-2 mikroglobulínu pri skríningu (< 3,5 mg/l oproti ≥ 3,5 mg/l, ≤ 5,5 mg/l oproti > 5,5 mg/l).

Medián dĺžky liečby bol 8,8 mesiaca (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 bol medián času PFS 20,73 mesiaca (95 % IS: 15,11; 27,99) v skupine Pom + Btz + LD-Dex a 11,63 mesiaca (95 % IS: 7,52; 15,74) v skupine Btz + LD-Dex. Zníženie rizika o 46 % sa pozorovalo pri liečbe Pom + Btz + LD-Dex (HR = 0,54; 95 % IS: 0,36; 0,82).

Obrázok 1: Čas prežívania bez progresie na základe hodnotenia odpovede komisiou IRAC podľa IMWG kritérií (stratifikovaný log-rank test); (populácia ITT)



Dátum ukončenia zberu údajov: 26. október 2017

V záverečnej analýze celkového prežívania (*Overall Survival,* OS) s dátumom ukončenia zberu údajov 13. máj 2022 (medián obdobia sledovania 64,5 mesiaca) bol medián času OS z Kaplanovho-Meierovho odhadu 35,6 mesiaca pre skupinu Pom + Btz + LD-Dex a 31,6 mesiaca 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 vyhodnocovali v multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdii 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 relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorým boli podané minimálne dva predchádzajúce terapeutické režimy, vrátane oboch lenalidomidu a bortezomibu, a mali preukázanú 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 celkovej populácie 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. V skupine HD-Dex bol dexametazón (40 mg) podávaný jedenkrát denne v 1. až 4. deň, 9. až 12. deň a 17. až 20. deň 28-dňového cyklu. Pacienti vo veku > 75 rokov začali liečbu 20 mg dexametazónu. Liečba u pacientov pokračovala až do progresie ochorenia.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie hodnotené kritériami IMWG. V populácii 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 % (± 3,46 %). V skupine HD-Dex bol medián PFS času 8,0 týždňov (95 % IS: 7,0; 9,0); odhadovaná miera 26-týždňového prežívania bez príhody bola 12,15 % (± 3,63 %).

Parameter PFS bol hodnotený v niekoľkých významných podskupinách: pohlavie, rasa, výkonnostný stav ECOG, faktory stratifikácie (vek, populácia s ochorením, 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 vo všeobecnosti zhodná s hodnotami, ktoré sa pozorovali v populácii ITT v obidvoch liečebných skupinách.

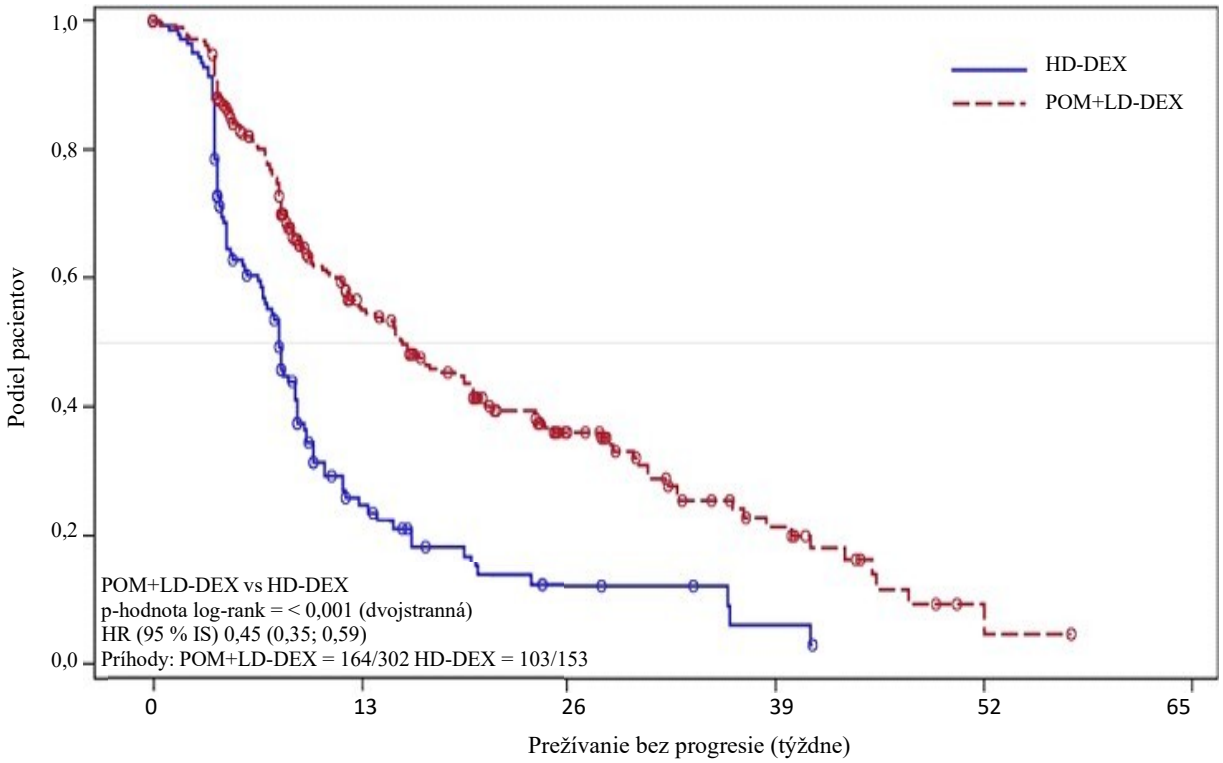
PFS je zhrnuté v tabuľke 9 pre populáciu ITT. Kaplanova-Meierova krivka pre parameter PFS pre populáciu ITT je zobrazená na obrázku 2.

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

	Pom + LD-Dex (N = 302)	**HD-Dex (N = 153)**
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)
Čas prežívania bez progresie (týždne)		
Medián[a]	15,7	8,0
Dvojstranný 95 % IS[b]	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Pomer rizika (Pom + LD-Dex:HD-Dex) dvojstranný 95 % IS[c]	0,45 [0,35; 0,59]	
p-hodnota dvojstranného log-rank testu[d]	< 0,001	

Poznámka: IS = interval spoľahlivosti; IRAC = Nezávislá hodnotiaca komisia posudzovateľov; NE = Neodhadnuteľné.
[a] Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.
[b] 95 % interval spoľahlivosti mediánu času prežívania bez progresie.
[c] Na základe Coxovho modelu proporcionálnych rizík porovnávajúcich funkcie rizika súvisiace s liečebnými skupinami, stratifikovaný podľa veku (≤ 75 oproti > 75), populácie s ochorením (refraktérne na lenalidomid aj bortezomib oproti nerefraktérne k obom liečivám) a počet predchádzajúcich anti-myelómových terapií (= 2 oproti > 2).
[d] p-hodnota vychádza zo stratifikovaného log-rank testu s rovnakými faktormi stratifikácie, ako sú uvedené vyššie pre Coxov model.
Dátum ukončenia zberu údajov: 7. september 2012

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



Dátum ukončenia zberu údajov: 7. september 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 ukončenia zberu údajov (7. septembra 2012). Medián času OS podľa odhadov Kaplana-Meiera sa nedosiahol v skupine Pom + LD-Dex, predpokladá sa však, že to je minimálne 48 týždňov, čo je dolná hranica 95 % IS. Medián času OS v skupine HD-Dex bol 34 týždňov (95 % IS: 23,4; 39,9). Miera 1-ročného prežívania bez príhody bola 52,6 % (± 5,72 %) v skupine Pom + LD-Dex a 28,4 % (± 7,51 %) v skupine 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 OS pre populáciu ITT je zobrazená na obrázku 3.

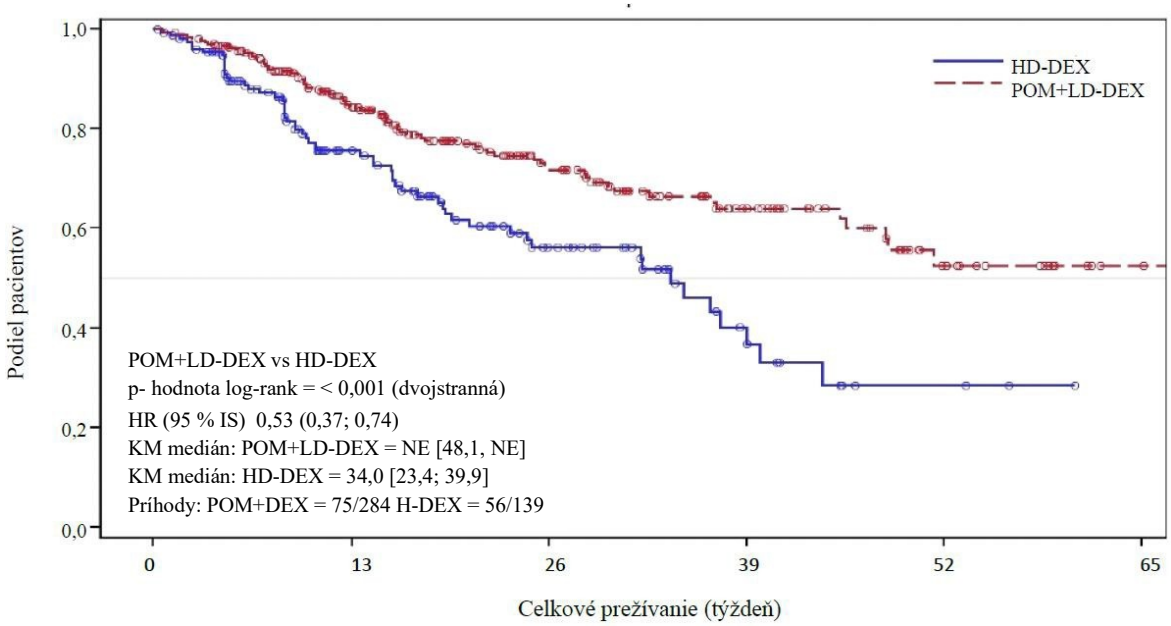
Na základe výsledkov oboch cieľových ukazovateľov PFS a OS, odporučila komisia pre monitorovanie údajov ustanovená pre túto štúdiu, štúdiu dokončiť a pacientov v skupine HD-Dex previesť do skupiny Pom + LD-Dex.

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[a]	NE	34,0
	Dvojstranný 95 % IS[b]	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Pomer rizika (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [dvojstranný 95 % IS[c]]		0,53 [0,37; 0,74]	
p-hodnota dvojstranného log-rank testu[d]		< 0,001	

Poznámka: IS = interval spoľahlivosti. NE = Neodhadnuteľné.
[a] Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.
[b] 95 % interval spoľahlivosti mediánu celkového času prežívania.
[c] Na základe Coxovho modelu proporcionálnych rizík porovnávajúceho funkcie rizika súvisiace s liečebnými skupinami.
[d] p-hodnota vychádza z nestratifikovaného log-rank testu.
Dátum ukončenia zberu údajov: 7. september 2012

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



Dátum ukončenia zberu údajov: 7. september 2012

Pediatrická populácia

V otvorenej štúdii fázy 1 s jednou skupinou so zvyšovaním dávky s pediatrickými pacientmi bola

maximálna tolerovaná dávka (*maximum tolerated dose*, MTD) a/alebo odporúčaná dávka pomalidomidu vo fáze 2 (*recommended Phase 2 dose*, RP2D) stanovená na 2,6 mg/m^2/deň podávaná perorálne 1. až 21. deň opakovaného 28-dňového cyklu.
Účinnosť nebola preukázaná v multicentrickej, otvorenej štúdii fázy 2 s paralelnými skupinami, 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 (*diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG) s primárnym výskytom v centrálnom nervovom systéme (CNS).
V štúdii 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 (*stable disease*, 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 štúdii fázy 2 nedosiahla primárny cieľový ukazovateľ objektívnej odpovede ani miery dlhodobo stabilného ochorenia.
Celkový bezpečnostný profil pomalidomidu u pediatrických pacientov bol konzistentný so známym bezpečnostným profilom u dospelých. Farmakokinetické (FK) parametre boli hodnotené v integrovanej FK analýze v rámci štúdií fázy 1 a fázy 2 a zistilo sa, že nepreukazujú žiaden významný rozdiel 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 % 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 zodpovedajúcej 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 materskou zlúčeninou alebo celkovou rádioaktivitou.

Hlavnými metabolickými cestami eliminácie rádioaktivity sú hydroxylácia s následnou glukuronidáciou alebo hydrolýzou. *In vitro* boli identifikované CYP1A2 a CYP3A4 ako primárne enzýmy zapojené do hydroxylácie pomalidomidu sprostredkovanej 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, pričom o fajčení tabaku 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 P450 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, v uvedenom poradí.

Pomalidomid sa pred vylúčením v značnej miere metabolizuje, pričom výsledné metabolity sa vylučujú predovšetkým močom. Tri hlavné metabolity v moči (vytvorené hydrolýzou 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 s použitím dvojkompartmentového modelu mali zdravé osoby a pacienti s mnohopočetným myelómom porovnateľný zdanlivý klírens (CL/F) a zdanlivý centrálny distribučný objem (V2/F). V periférnych tkanivách bol pomalidomid prednostne vychytávaný nádormi so zdanlivým periférnym distribučným klírensom (Q/F) a zdanlivým periférnym distribučným objemom (V3/F) 3,7-násobne a 8-násobne vyšším ako u zdravých osôb, v uvedenom poradí.

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^2, v uvedenom poradí. Hodnoty AUC_{0-24} a AUC_{0-inf} 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.
Pri MTD neboli zaznamenané žiadne jednoznačné trendy, ktoré by bolo možné pripísať stratifikácii podľa veku a užívania steroidov. 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^2/deň do 3,4 mg/m^2/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 jednokompartmentového 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^{-1} a 0,454 h, v uvedenom poradí. Polčas terminálnej

eliminácie pomalidomidu bol 7,33 hodín. Okrem plochy povrchu tela (*body surface area*, BSA), 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.

Staršie osoby
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 dávky 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 klírensu kreatinínu alebo odhadovaného pomeru glomerulárnej filtrácie [eGFR]) výrazne ovplyvnené v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (CrCl ≥ 60 ml/min). Priemerná normalizovaná AUC expozícia pomalidomidu u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR ≥ 30 až ≤ 45 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. Priemerná normalizovaná AUC expozícia pomalidomidu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek bez potreby hemodialýzy (CrCl < 30 alebo eGFR < 30 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. Priemerná normalizovaná AUC expozícia pomalidomidu sa zvýšila o 35,8 % s 90 % IS [7,5 % až 70,0 %] u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek s potrebou hemodialýzy (CrCl < 30 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 Childových-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 závažnou poruchou funkcie pečene o 58 % s 90 % intervalom spoľahlivosti [13 % až 119 %] v porovnaní so zdravými osobami. Priemerná expozícia pomalidomidu vzrástla u pacientov so závažnou 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 podávaní
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 podávaní 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 zvieraťa zodpovedali imunosupresii. Minimálna alebo mierna proliferácia žlčovodu 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 žlčovodu pozorovanej u 1 zvieraťa 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 erytrocytoch v kostnej dreni potkanov, ktorým sa podávali dávky až do 2 000 mg/kg/deň. Štúdie karcinogenity sa neuskutočnili.

Fertilita a včasný embryonálny vývin

V štúdii fertility a včasného embryonálneho vývinu u potkanov bol pomalidomid podávaný samcom a samiciam 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_{24h} 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 štúdii boli samce párené s neliečenými samicami, všetky parametre maternice boli porovnateľné s kontrolami. Na základe týchto výsledkov boli pozorované účinky pripísané liečbe samíc.

Embryo-fetálny vývin

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

V tejto štúdii sa nepozorovala žiadna toxicita pre matku. Preto bola NOAEL pre matku 1 000 mg/kg/deň a NOAEL pre vývinovú toxicitu bola < 25 mg/kg/deň (AUC_{24h} 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 vývinové 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, chybne 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 telesnej hmotnosti u matky, významné zníženie triglyceridov a významné zníženie absolútnej a relatívnej hmotnosti sleziny sa pozorovali pri dávke 100 a 250 mg/kg/deň. Hodnota NOAEL pre matku bola 10 mg/kg/deň a NOAEL pre vývinovú toxicitu bola < 10 mg/kg/deň (AUC_{24h} bola 418 ng•h/ml na 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
bezvodá laktóza
hypromelóza 2910 5 mPas
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý

Obal kapsuly
Pomalidomid SaneXcel 2 mg
želatína
oxid titaničitý (E 171)
brilantná modrá FCF (E 133)
žlť oranžová (E 110)

Pomalidomid SaneXcel 3 mg
želatína
oxid titaničitý (E 171)
brilantná modrá FCF (E 133)
žltý oxid železitý (E 172)

Pomalidomid SaneXcel 4 mg
želatína
oxid titaničitý (E 171)
brilantná modrá FCF (E 133)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kapsuly sú balené v nepriehľadných blistroch z polyvinylchloridu (PVC)/polychlórtrifluóretylénu (PCTFE)/polyvinylchloridu (PVC) uzatvorených hliníkovou fóliou.

Veľkosť balenia 21 kapsúl.

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. Následne sa majú rukavice opatrne odstrániť, aby sa zabránilo kontaktu s kožou, vložiť do uzatvárateľného plastového polyetylénového vrecka a zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Ruky sa následne majú dôkladne umyť 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 REGISTRÁCII

J.J. Bishop Health a.s.
Rybná 682/14, Staré Město
110 00 Praha 1
Česko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Pomalidomid SaneXcel 2 mg: 59/0396/26-S
Pomalidomid SaneXcel 3 mg: 59/0397/26-S
Pomalidomid SaneXcel 4 mg: 59/0398/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026