

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Pomalidomide Olpha 1 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 1 mg pomalidomidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 10,1 mg sacharózy.

Pomalidomide Olpha 2 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 2 mg pomalidomidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 20,2 mg sacharózy.

Pomalidomide Olpha 3 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 3 mg pomalidomidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 30,3 mg sacharózy.

Pomalidomide Olpha 4 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 4 mg pomalidomidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 40,4 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Pomalidomide Olpha 1 mg tvrdé kapsuly (kapsuly)

Tvrdé želatínové kapsuly s bielym nepriehľadným viečkom a bielym nepriehľadným telom sú veľkosti '5' s dĺžkou 10,70 – 11,50 mm s potlačou 'H' na viečku a „P6“ na tele, naplnené bledožltým až žltkastým práškom, bez známkov poškodenia.

Pomalidomide Olpha 2 mg tvrdé kapsuly (kapsuly)

Tvrdé želatínové kapsuly s bielym nepriehľadným viečkom a hnedým nepriehľadným telom sú veľkosti '4' s dĺžkou 13,90 – 14,70 mm s potlačou 'H' na viečku a „P7“ na tele, naplnené bledožltým až žltkastým práškom, bez známkov poškodenia.

Pomalidomide Olpha 3 mg tvrdé kapsuly (kapsuly)

Tvrdé želatínové kapsuly s bielym nepriehľadným viečkom a ružovým nepriehľadným telom sú veľkosti '3' s dĺžkou 15,30 – 16,10 mm s potlačou 'H' na viečku a „P8“ na tele, naplnené bledožltým

až žltkastým práškom, bez známk poškodenia.

Pomalidomide Olpha 4 mg tvrdé kapsuly (kapsuly)

Tvrde želatínové kapsuly s bielym nepriehľadným viečkom a bielym nepriehľadným telom sú veľkosti '2' s dĺžkou 17,20 – 18,00 mm s potlačou 'H' na viečku a „P9“ na tele, naplnené bledožltým až žltkastým práškom, bez známk poškodenia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pomalidomide Olpha v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí sa predtým podrobili najmenej jednému terapeutickému režimu zahŕňajúcemu lenalidomid.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa musí začať a sledovať pod dohľadom lekárov skúsených v oblasti liečby 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 začiatková dávka pomalidomidu je 4 mg 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/m² 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, pokiaľ nenastane progresia ochorenia alebo neakceptovateľná toxicita.

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 ²)	.			.				.				.									
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 ²)	.							.													
Dexametazón (20 mg) *	.	.						.	.												

*Pre informácie pre pacientov > 75 rokov, pozri Osobitné populácie

Úprava dávky pomalidomidu alebo prerušenie jeho podávania

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 dávkovanie je uvedené v tabuľke 3 nižšie:

Tabuľka 2. Pokyny na úpravu dávky pomalidomidu[∞]

Toxicita	Úprava dávky
Neutropénia* ANC** < $0,5 \times 10^9/l$ alebo febrilná neutropénia (horúčka $\geq 38,5^\circ C$ a ANC < $1 \times 10^9/l$)	Prerušte liečbu pomalidomidom na zvyšok cyklu. Každý týždeň sledujte CBC***.
Návrat ANC na $\geq 1 \times 10^9/l$	Pokračujte v liečbe pomalidomidom v dávke o jednu úroveň nižšej, ako bola predchádzajúca dávka.
Každý ďalší pokles na < $0,5 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu pomalidomidom.
Návrat ANC na $\geq 1 \times 10^9/l$	Pokračujte v liečbe pomalidomidom v dávke o jednu úroveň nižšej ako bola predchádzajúca dávka.
Trombocytopénia Počet trombocytov < $25 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu pomalidomidom na zvyšok cyklu. Každý týždeň sledujte CBC***.
Návrat počtu trombocytov na $\geq 50 \times 10^9/l$	Pokračujte v liečbe pomalidomidom v dávke o jednu úroveň nižšej ako bola predchádzajúca dávka.
Každý ďalší pokles na < $25 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu pomalidomidom.
Návrat počtu trombocytov na $\geq 50 \times 10^9/l$	Pokračujte v liečbe pomalidomidom v dávke o jednu úroveň nižšej, ako bola predchádzajúca dávka.
Vyrážka 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 eozinofiliou a systémovými symptómami (<i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> , DRESS)	Trvalo ukončíte liečbu pomalidomidom (pozri časť 4.4).
Iné Iné nežiaduce reakcie ≥ 3 . stupeň súvisiace s pomalidomidom	Prerušte liečbu pomalidomidom na zvyšok cyklu. Pokračujte v liečbe v ďalšom cykle v dávke o jednu úroveň nižšej ako predchádzajúca dávka (nežiaduca reakcia musí vymiznúť alebo sa musí zlepšiť na stupeň ≤ 2 pred ďalším cyklom).

[∞]Inštrukcie k úprave dávky v tejto tabuľke sú aplikovateľné 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
Začiatková dávka	4 mg
Úroveň dávky -1	3 mg
Úroveň dávky -2	2 mg
Úroveň dávky -3	1 mg

[∞]Zníženie dávky v tejto tabuľke je aplikovateľné na pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom a na pomalidomid v kombinácii s dexametazónom.

Ak sa nežiaduce reakcie vyskytnú po znížení dávky na 1 mg, potom je potrebné liečbu 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 bortezomibu alebo prerušenie jeho podávania

Pokyny pre lekárov na prerušenie liečby alebo zníženie dávky v súvislosti s nežiaducimi reakciami bortezomibu sú v súhrne charakteristických vlastností bortezomibu (*summary of product characteristics*, SmPC).

Úprava dávky dexametazónu alebo prerušenie jeho podávania

Pokyny na prerušenie liečby alebo zníženie dávky v súvislosti s nežiaducimi reakciami nízkej dávky dexametazónu sú v tabuľkách 4 a 5 nižšie. Prerušenie liečby a obnovenie dávkovania je však na uvážení lekára podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (SmPC).

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 dávky až do zvládnutia príznakov. Pridajte H ₂ blokátor alebo podobný liek a pokračujte v dávke o jednu úroveň nižšej 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 dávky až do vymiznutia príznakov. Pokračujte v dávke o jednu úroveň nižšej ako bola predchádzajúca dávka.
Svalová slabosť ≥ 2. stupňa	Prerušte podávanie dávky až do zlepšenia svalovej slabosti na ≤ 1. stupeň. Pokračujte v dávke o jednu úroveň nižšej ako bola predchádzajúca dávka.
Hyperglykémia ≥ 3. stupňa	Znížte dávku o jednu úroveň. Podľa potreby liečte inzulínom alebo perorálnymi antidiabetikami.
Akútna pankreatitída	Prerušte liečbu dexametazónom v rámci terapeutického režimu.
Ostatné nežiaduce reakcie ≥ 3. stupňa súvisiace s dexametazónom	Zastavte podávanie dexametazónu, kým sa nežiaduca reakcia nezlepší na ≤ 2. stupeň. Pokračujte v dávke o jednu úroveň nižšej ako bola predchádzajúca dávka.

Ak zotavenie z toxicity trvá viac ako 14 dní, pokračujte v dávke dexametazónu o jednu úroveň nižšej 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)
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 ukončenia ktorejkoľvek zložky liečebného režimu je rozhodnutie o pokračovaní v liečbe ostatnými liekmi na uvážení lekára.

Pomalidomid v kombinácii s dexametazónom

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

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

Liečba pomalidomidom v kombinácii s dexametazónom má pokračovať, pokiaľ nenastane progresia ochorenia alebo neakceptovateľná toxicita.

Úprava dávky pomalidomidu alebo prerušenie jeho podávania

Pokyny na prerušenie liečby alebo zníženie dávky v súvislosti s nežiaducimi reakciami pomalidomidu sú uvedené v tabuľkách 2 a 3.

Úprava dávky dexametazónu alebo prerušenie jeho podávania

Pokyny na úpravu dávky v súvislosti s nežiaducimi reakciami dexametazónu sú v tabuľke 4. Pokyny na zníženie dávky v súvislosti s nežiaducimi reakciami dexametazónu sú v tabuľke 6 nižšie. Prerušenie liečby/obnovenie dávkovania je však na uvážení lekára podľa aktuálneho súhrnu charakteristických vlastností lieku (SmPC).

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 pacienti

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 (*upper limit of normal range*, horný limit normálneho rozmedzia) boli vylúčení z klinických štúdií. 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 začiatkovej dávky pomalidomidu. Avšak pacienti s poruchou funkcie pečene majú byť starostlivo sledovaní pre prípad výskytu nežiaducich reakcií, 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 deň

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.

Tvrdé kapsuly lieku Pomalidomide Olpha sa majú užívať perorálne každý deň v rovnakom čase. Kapsuly sa nemajú otvárať, lámať ani hrýzť (pozri časť 6.6). Kapsuly sa majú prehltnúť celé, najlepšie je zapíť ich vodou, môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla. Ak pacient zabudne užiť dávku pomalidomidu v jeden deň, potom má užiť nasledujúci deň normálnu predpísanú dávku podľa plánu. 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

- Gravidita.
- Ženy vo fertilnom veku, 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 antikoncepcné 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 gravidity, pretože sa očakáva teratogénny účinok. Pomalidomid je štruktúrne 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 ≥ 50 rokov a prirodzená amenorea ≥ 1 roka (amenorea po liečbe rakoviny alebo počas dojčenia nevylučuje plodnosť),
- 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.
- Uvedomuje si potrebu účinnej antikoncepcie používanej bez prerušenia počas najmenej 4 týždňov pred začatím liečby, počas celého trvania liečby a počas aspoň 4 týždňov po ukončení

liečby.

- Aj keď má žena vo fertilnom veku amenoreu, musí dodržiavať všetky podmienky účinnej antikoncepcie.
- Má byť schopná dodržiavať účinné antikoncepčné opatrenia.
- Je informovaná a uvedomuje si potenciálne dôsledky gravidity a potrebu rýchlej konzultácie v prípade novej gravidity.
- Uvedomuje si potrebu začať s liečbou hneď po vydaní pomalidomidu, ktorému predchádza negatívny tehotenský test.
- Uvedomuje si potrebu a súhlasí s tehotenskými testami aspoň každé 4 týždne, s výnimkou prípadu potvrdennej sterilizácie vajíčkovodov.
- Potvrdí, že rozumie rizikám a potrebným 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 preukázali, že u mužov užívajúcich pomalidomid je počas liečby pomalidomid prítomný v ľudskej sperme. V rámci prevencie a vzhľadom na osobitné populácie s potenciálne predĺženou elimináciou, 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.
- Uvedomuje si potrebu používania kondómu, ak má pohlavný styk s tehotnou ženou alebo ženou vo fertilnom veku, ktorá nepoužíva účinnú antikoncepciu, počas celej 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.
- Uvedomuje si, 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 i v prípade jej prerušenia, s výnimkou, že sa pacientka zaviazala k úplnej a nepretržitej mesačne potvrdennej sexuálnej abstinencii. Ak ešte nebola zavedená účinná antikoncepcia, pacientka sa musí odporučiť k špecialistovi - gynekológovi, ktorý jej poradí s výberom vhodnej antikoncepcie, za účelom jej nasadenia.

Nasledovné príklady sa môžu považovať za príklady vhodných metód antikoncepcie:

- implantát
- vnútromaternicový systém uvoľňujúci levonorgestrel
- depotný medroxyprogesterónacetát
- sterilizácia vajíčkovodov
- sexuálny styk výhradne s partnerom, ktorý podstúpil vazektómiu, pričom vazektómia musí byť overená dvomi negatívnymi rozborami spermy
- 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 neodporúčajú kombinované perorálne antikoncepčné tabletky (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 počas súbežnej liečby dexametazónom znížiť (pozri časť 4.5).

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

Vloženie 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 trombocytopéniou.

Tehotenský test

U žien vo fertilnom veku sa musia v súlade s lokálnou praxou vykonať pod lekárskej dohľadom tehotenské testy s minimálnou citlivosťou 25 mIU/ml, ako sa uvádza nižšie. Táto požiadavka platí aj pre ženy vo fertilnom veku ktoré dodržiavajú úplnú a nepretržitú sexuálnu abstinenciu. V ideálnom prípade sa má uskutočniť tehotenský test, predpísanie a vydanie lieku v rovnaký deň. Pomalidomid sa má vydať ženám vo fertilnom veku do 7 dní od jeho predpisania.

Pred začatím liečby

Ak pacientka už aspoň 4 týždne používala účinnú antikoncepciu, má byť počas konzultácie pri predpisovaní pomalidomidu, alebo 3 dni pred návštevou u predpisujúceho lekára, vykonaný tehotenský test pod lekárskej dohľadom. Tento test má zaručiť, že pacientka nie je pri začatí liečby pomalidomidom tehotná.

Sledovanie a ukončenie liečby

Tehotenský test pod lekárskej dohľadom sa má opakovať aspoň každé 4 týždne, vrátane najmenej 4 týždňov po ukončení liečby, s výnimkou prípadu potvrdennej sterilizácie vajíčkovodov. Tieto tehotenské testy sa majú vykonávať v deň návštevy u lekára pri predpísaní lieku 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 (ani počas prerušenia dávkovania) a minimálne 7 dní po ukončení užívania pomalidomidu.

Zdravotnícki pracovníci a ošetrojúci personál majú pri narábaní 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 narábať (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 expozícii pomalidomidu u plodu, 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 stanovených programom prevencie tehotenstva a poskytnúť pacientom príslušnú edukačnú príručku pre pacienta, kartu pacienta a/alebo ekvivalentnú pomôcku podľa národne schváleného programu pre karty pre pacienta. V spolupráci s príslušným štátnym orgánom sa zaviedol národný program kontrolovanej distribúcie. Program kontrolovanej distribúcie zahŕňa používanie karty pacienta a/alebo ekvivalentnej pomôcky na predpisovanie a/alebo kontrolu výdaja lieku a zbieranie podrobných 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 rovnaký deň. U žien vo fertilnom veku sa má výdaj pomalidomidu uskutočniť v priebehu 7 dní od predpisania 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 relabovaným/refraktérnym mnohopočetným myelómom, po ktorej nasledovala anémia a trombocytopénia. U pacientov treba sledovať výskyt hematologických nežiaducich reakcií, hlavne neutropéniu. Pacienti majú byť poučení, aby ihneď hlásili febrilné epizódy. Lekári majú u pacientov sledovať prejavy krvácania vrátane epistaxy, predovšetkým v prípade súbežného používania liekov, o ktorých je známe, že zvyšujú riziko krvácania (pozri časť 4.8). Na začiatku liečby, raz týždenne počas prvých 8 týždňov a potom raz mesačne, sa má vyšetriť kompletný krvný obraz. 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 tromboembolizmus – 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 tromboembolizmu. 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 klopidoogrel), 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 dostávali pacienti profylakticky kyselinu acetylsalicylovú alebo alternatívnu antitrombotickú liečbu. Použitie erytropoetických látok prináša riziko trombotických príhod vrátane tromboembolizmu. Preto sa erytropoetické látky, ako aj iné látky, ktoré môžu zvyšovať riziko tromboembolických príhod, majú používať opatrne.

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 angina 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 nemôžu 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 vyhodnotení 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 má byť stanovené nosičstvo vírusu hepatitídy B. U pacientov, ktorí sú pozitívni na HBV infekciu, sa odporúča konzultácia s lekárom, ktorý má skúsenosti s liečbou hepatitídy B. Opatrnosť sa odporúča pri kombinácii pomalidomidu s dexametazónom u pacientov s predchádzajúcou HBV infekciou, vrátane pacientov, ktorí sú anti-HBc pozitívni, ale HBsAg negatívni. Títo pacienti majú byť v priebehu liečby starostlivo monitorovaní pre prejavy a príznaky aktívnej HBV infekcie.

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.

Sacharóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Obsah sodíka

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv pomalidomidu na iné lieky

Nepredpokladá sa, že pomalidomid spôsobuje klinicky významné farmakokinetické interakcie z dôvodu 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 štúdii na hodnotenie vplyvu samotného inhibítora CYP1A2 na metabolické zmeny, zvýšilo podávanie fluvoxamínu samotného s pomalidomidom strednú 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 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 ku gravidite, liečba sa musí ukončiť a pacientka sa má odporučiť k špecialistovi z odboru teratológie, ktorý poskytne poradenstvo. Ak dôjde ku gravidite u partnerky pacienta liečeného pomalidomidom, jeho partnerka sa má odporučiť k špecialistovi z odboru teratológie, ktorý poskytne poradenstvo. Pomalidomid je prítomný v ľudskej sperme. V rámci prevencie majú všetci muži užívajúci pomalidomid používať kondómy počas celého trvania liečby, počas jej prerušenia a

počas 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 gravidity a u žien vo fertilnom veku okrem tých, ktoré splnili všetky podmienky na prevenciu gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa pomalidomid vylučuje do ľudského mlieka. Pomalidomid sa zistil v mlieku laktujúcich 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 u zvierat má pomalidomid negatívny vplyv na fertilitu a vykazuje teratogénne účinky. 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 hladina vedomia, zmätenosť a závrat. 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 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 (41,7 %), 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 $< 1/10$); a menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) a neznáme (z dostupných údajov).

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

Kombinácia liečby	Pomalidomid/ bortezomib/dexametazón		Pomalidomid/ dexametazón	
Trieda orgánových systémov/Preferovaný termín	Všetky ADR	ADR 3.–4. stupňa	Všetky ADR	ADR 3.–4. stupňa
Infekcie a nákazy				
Pneumónia	Veľmi časté	Veľmi časté	-	-
Pneumónia (bakteriálne, vírusové a plesňové infekcie, vrátane oportúnnych infekcií)	-	-	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	-	-
Plúcna 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*
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)				
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
Lymfopénia	Časté	Časté	-	-
Pancytopenia	-	-	Časté*	Časté*
Poruchy imunitného systému				
Angioedém	-	-	Časté*	Menej časté*
Urtikária	-	-	Časté*	Menej časté*
Anafylaktická reakcia	Neznáme*	Neznáme*	-	-
Rejekcia transplantovaného solídneho orgánu	Neznáme*	-	-	-

Poruchy endokrinného systému				
Hypotyreóza	Menej časté*	-	-	-
Poruchy metabolismu 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	-	-
Hyponatrémia	-	-	Časté	Časté
Znížená chuť do jedla	-	-	Veľmi časté	Menej časté
Hyperurikémia	-	-	Časté*	Časté*
Syndróm z rozpadu nádoru	-	-	Menej časté *	Menej časté *
Psychické 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 hladina 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	-	-
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	-	-	-
Plynatosť	Časté	Menej časté	-	-
Krvácanie z gastrointestinálneho traktu	-	-	Časté	Menej časté
Poruchy pečene a žľazových ciest				
Hyperbilirubinémia	-	-	Menej časté	Menej časté
Hepatitída	-	-	Menej časté*	-
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
Vyrážka	Veľmi časté	Časté	Časté	Časté
Svrbenie	-	-	Časté	-
Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami	-	-	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 v kostiach	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
Renálne zlyhanie	-	-	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				
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*
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu				
Pád	Časté	Časté	-	-

* Hlásené počas používania po uvedení lieku na trh

Popis vybraných nežiaducich účinkov

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 gravidity, 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.

Tromboembolické 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 tromboembolické 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 sú 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 dávku bola myelosupresia. V štúdiách sa zistilo, že pomalidomid sa dá odstrániť 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 zlepšuje imunitu sprostredkovanú T-bunkami a prirodzenými zabíjačskymi bunkami (*natural killer cells*, NK) a inhibuje tvorbu prozápalových cytokínov (napr. TNF- α 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) (*DNA damage-binding protein 1*, DDB1), 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 parciálne vysvetľovať pleiotropný 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 Ikarosu 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 štúdií 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/m²/dávku) dostávali pacienti oboch skupín štúdie v 1., 4., 8. a 11. deň z 21-dňového cyklu 1 až 8; v 1. a 8. deň 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 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. deň 21-dňového cyklu 1 až 8; a v 1., 2., 8. a 9. deň každého ďalšieho 21-dňového cyklu 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 % CI: 9,66; 13,73) v Pom + Btz + LD-Dex skupine. V skupine Btz + LD-Dex bol medián PFS 7,1 mesiacov (95 % CI: 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)
PFS (v mesiacoch)		
Medián ^a času (95 % CI) ^b	11,20 (9,66; 13,73)	7,10 (5,88; 8,48)
HR ^c (95 % CI), 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 % CI) ^e , p-hodnota ^f	5,02 (3,35; 7,52), < 0,001	
DoR (v mesiacoch)		
Medián ^a času (95 % CI) ^b	13,7 (10,94; 18,10)	10,94 (8,11; 14,78)
HR ^c (95 % CI)	0,76 (0,56; 1,02)	

Btz = bortezomib; CI = 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*.

^a Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

^b 95 % CI okolo mediánu.

^c Založené na úmerných modeloch rizika podľa Coxa.

^d p-hodnota je založená na stratifikovanom long-rank teste.

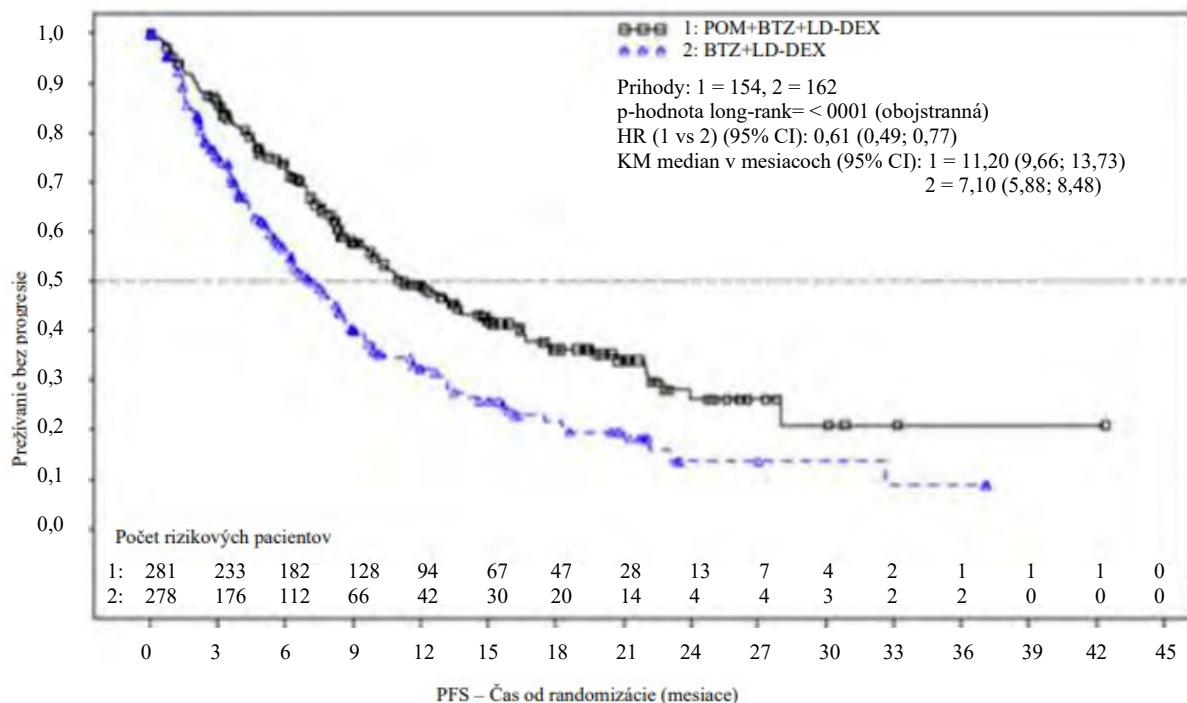
^e Podiel pravdepodobnosti je pre Pom + Btz + LD-Dex: Btz + LD-Dex.

^f p-hodnota je založená na CMH teste, rozdelená podľa veku (≤ 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 % CI: 15,11; 27,99) u skupiny Pom + Btz + LD-Dex a 11,63 mesiacov (95 % CI: 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 % CI: 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 % CI: -0,77; 1,15, s celkovou mierou výskytu 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, nezaslepenej 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 relabovaným a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorým boli podané minimálne dva predchádzajúce terapeutické režimy, vrátane oboch lenalidomidu a bortezomibu, 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 % CI: 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 % CI: 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-mielómové 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-mielómovým 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 hodnotený 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
Obojstranný 95 % CI ^b	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Pomer rizika (Pom + LD-Dex:HD-Dex) obojstranný 95 % CI ^c	0,45 [0,35; 0,59]	
p-hodnota obojstranného log-rank testu ^d	< 0,001	

Poznámka: CI = interval spoľahlivosti; IRAC = Nezávislá hodnotiaca komisia posudzovateľov (*Independent Review Adjudication Committee*; NE = neodhadnuteľné.

^a Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

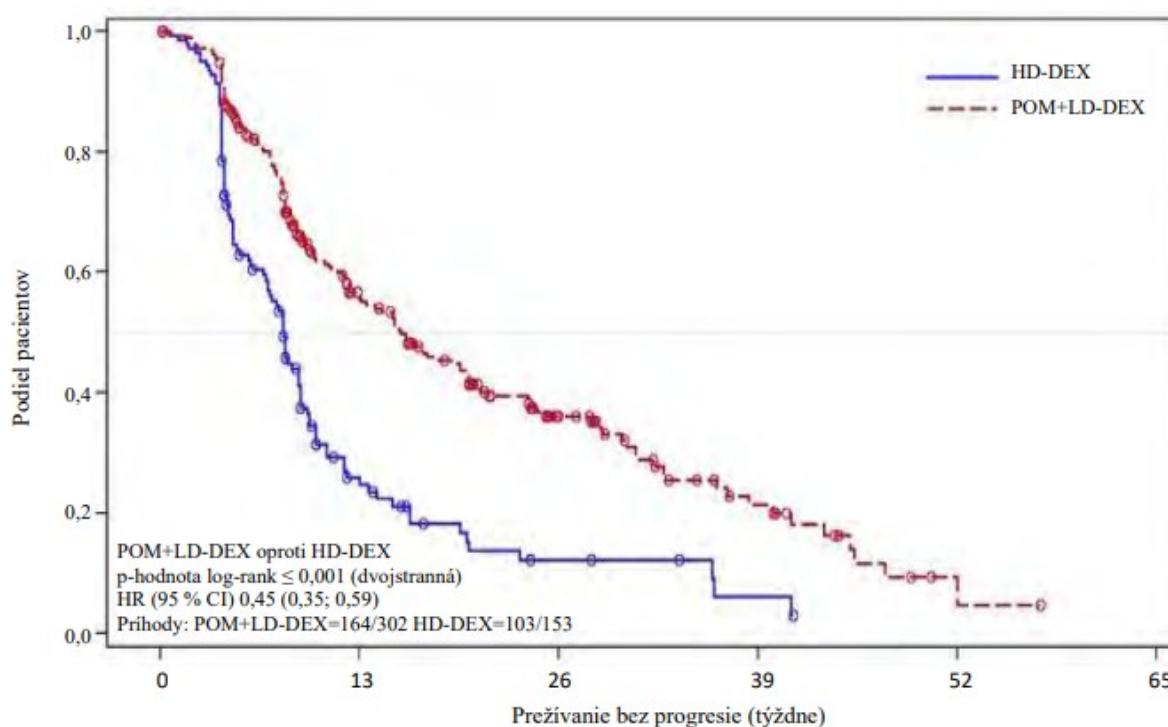
^b 95 % interval spoľahlivosti týkajúci sa mediánu času prežívania bez progresie.

^c 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 obom účinným látkam) a počet predchádzajúcich anti-mielómových 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 uzávierky údajov: 7. september 2012

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



Dátum uzávierky 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 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 % CI. Medián času OS pre HD-Dex skupinu bol 34 týždňov (95 % CI: 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 ^a	NE	34,0
	Obojstranný 95 % CI ^b	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Pomer rizika (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [obojstranný 95 % CI ^c]			0,53[0,37; 0,74]
p-hodnota obojstranného log-rank testu ^d			< 0,001

Poznámka: CI = interval spoľahlivosti. NE = neodhadnuteľné.

^a Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

^b 95 % interval spoľahlivosti týkajúci sa mediánu celkového času prežívania.

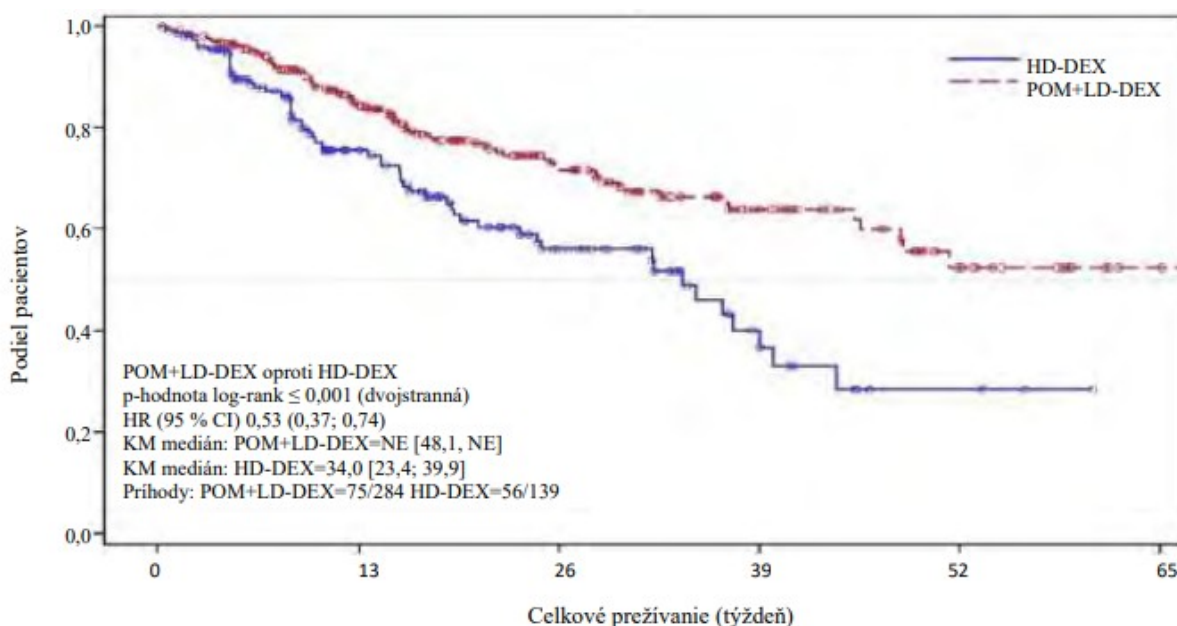
^c Na základe Coxovho proporčného modelu rizík porovnávajúcich funkcie rizika súvisiaceho s

liečebnými skupinami.

^d p-hodnota vychádza z nestratifikovaného log-rank testu.

Dátum uzávierky údajov: 7. september 2012

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



Dátum uzávierky údajov: 7. september 2012

Pediatrická populácia

V otvorenej štúdii 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/m²/deň podávaná perorálne v 1. až 21. deň opakovaného 28-dňového cyklu. Účinnosť nebola preukázaná v multicentrickej, otvorenej štúdii 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 pontinovým gliómom (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 dlhodobu stabilnú chorobu (SD), čo viedlo k objektívnej odpovedi (OR) a dlhobodej miere SD 10,5 % (95 % CI: 1,3; 33,1). Jeden pacient v skupine s ependymómom (N = 9) dosiahol dlhodobé SD, čo viedlo k OR a dlhobodej miere SD 11,1 % (95 % CI: 0,3; 48,2). V skupine s difúznym vnútorným pontinovým 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 koncový ukazovateľ objektívnej odpovede ani miery dlhodobo stabilného ochorenia.

Celkový bezpečnostný profil 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 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 až 3 hodinami a minimálne 73 % sa absorbuje po podaní jednorazovej perorálnej dávky. Systémová expozícia (AUC) pomalidomidu sa zvyšuje približne lineárne a úmerne dávke. Po podaní viacnásobných dávok má pomalidomid akumulčný pomer 27 až 31 % AUC.

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

Distribúcia

Pomalidomid má priemerný zdánlivý distribučný objem (V_d/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 % plazmatickej rádioaktivity) *in vivo* u zdravých osôb, ktoré dostali jednorazovú perorálnu dávku [^{14}C]-pomalidomidu (2 mg). Žiadne metabolity v množstve > 10 % vzhľadom na východiskovú alebo celkovú rádioaktivitu sa v plazme nezistili.

Hlavnými metabolickými dráhami eliminácie rádioaktivity sú hydroxylácia s následnou glukuronidáciou alebo hydrolýzou. *In vitro* boli identifikované CYP1A2 a CYP3A4 ako hlavné 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 s pomalidomidom za prítomnosti ketokonazolu zvýšilo strednú 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 strednú 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 o 50 %. Podávanie pomalidomidu fajčiarom fajčiacim tabak, o ktorom je známe, že indukuje CYP1A2 izoformu, nemalo klinicky relevantný vplyv na expozíciu pomalidomidu v porovnaní s expozíciou pomalidomidom pozorovanou u nefajčiarov.

Na základe *in vitro* údajov pomalidomid nie je inhibítorom ani induktorom izoenzýmov cytochrómu P-450 a neinhubuje 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, s približne 2 % a 8 % podaného rádioaktívneho uhlíka eliminovanými vo forme pomalidomidu močom a stolicou.

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 tvoria približne 43 % celkovej vylúčenej rádioaktivity, kým hydrolytické metabolity nezávislé od CYP tvoria 25 % a vylučovanie nezmeneného pomalidomidu tvorí 10 % (2 % v moči a 8 % v stolici).

Populačná farmakokinetika (FK)

Na základe analýzy populačnej FK s použitím dvojkompartimentového modelu mali zdraví jedinci a MM pacienti porovnateľný zdanlivý klírens (CL/F) a zdanlivý centrálny distribučný objem (V_2/F). V periférnych tkanivách bol pomalidomid prednostne naviazaný tumormi so zdanlivým periférnym distribučným klírensom (Q/F) a zdanlivým periférnym distribučným objemom (V_3/F) 3,7-násobne resp. 8-násobne vyšším ako u zdravých jedincov.

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/m², 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 1 200 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/m²/deň do 3,4 mg/m²/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 , V_c/F , K_a , 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 telesného povrchu (*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 V_c/F pomalidomidu, vplyv BSA na parametre expozície sa nepovažoval za klinicky významný. Celkovo neexistuje žiaden významný rozdiel vo FK pomalidomidu pri porovnaní pediatrických a dospelých pacientov.

Starší pacienti

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky u zdravých jedincov a u pacientov s mnohopočetným myelómom sa nepozoroval významný vplyv veku (19-83 rokov) na perorálny klírens pomalidomidu. V klinických štúdiách sa nevyžadovala žiadna úprava dávkovania u starších pacientov (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 ($CrCl \geq 60$ ml/min). Stredná normalizovaná AUC expozícia pomalidomidu u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($eGFR \geq 30$ až ≤ 45 ml/min/1,73 m²) 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 so závažnou poruchou funkcie obličiek bez potreby hemodialýzy ($CrCl < 30$ alebo $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) 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 % CI [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. Stredné zmeny expozície pomalidomidu v každej z týchto skupín poruchy funkcie obličiek nemajú takú hodnotu, aby vyžadovali úpravu dávky.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene (definovanou podľa Child-Pugh kritérií) boli mierne zmenené farmakokinetické parametre v porovnaní so zdravými osobami. Stredná expozícia pomalidomidu vzrástla u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene o 51 % s 90 % intervalom spoľahlivosti [9 % až 110 %] v porovnaní so zdravými osobami. Stredná 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. Stredná expozícia pomalidomidu vzrástla u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene o 72 % s 90 % intervalom spoľahlivosti [24 % až 138 %] v porovnaní so zdravými osobami. Stredný nárast v expozícii pomalidomidu v každej z týchto skupín nemá taký význam, aby kvôli nemu bola nutná úprava harmonogramu dávkovania alebo úprava 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 1000 mg/kg/deň počas 6 mesiacov dobre tolerované. Žiadne nežiaduce nálezy sa nezistili až do 1000 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 žľazovodu 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 žľazovodu 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 bakteriálnych a cicavčích mutačných testoch a neindukoval chromozomálne aberácie v lymfocytoch ľudskej periférnej krvi ani tvorbu mikronukleov v polychromatických erythrocytoch v kostnej dreni potkanov, ktorým sa podávali dávky až 2000 mg/kg/deň. Štúdie karcinogenity sa neuskutočnili.

Fertilita a včasný embryonálny vývoj

V štúdii fertility a včasného embryonálneho vývoja u potkanov bol pomalidomid podávaný samcom a samicami v dávkach 25, 250 a 1000 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). Keď boli samce liečené v tejto štúdii spárené s neliečenými samicami, všetky parametre maternice boli porovnateľné s kontrolnou skupinou. 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 1000 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 štúdiu sa nepozorovala žiadna maternálna toxicita. Preto bola maternálna NOAEL 1000 mg/kg/deň a NOAEL pre vývojovú 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 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 päsťala); 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_{24h} 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

Mikrokryštalická celulóza

Predželatinovaný škrob (škrob 1500), (kukuricičný škrob 2001)

Sacharóza

Stearyl-fumarát sodný

Obal kapsuly (1 mg a 4 mg tvrdé kapsuly)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatína

Obal kapsuly (2 mg tvrdé kapsuly)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatína

Červený oxid železitý (E 172)

Žltý oxid železitý (E 172)

Čierny oxid železitý (E 172)

Obal kapsuly (3 mg tvrdé kapsuly)

Oxid titaničitý (E171)

Želatína

Červený oxid železitý (E172)

Atrament na potlač

Šelak (E 904)

Propylénglykol (E 1520)

Čierny oxid železitý (E 172)

Hydroxid draselný (E 525)

Silný amoniakový roztok

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

Balenia PVC/hliníkových/OPA/hliníkových blistrov obsahujúce 14 a 21 tvrdých kapsúl a balenia perforovaných blistrov s jednotlivými dávkami obsahujúce 14 x 1 a 21 x 1 tvrdú kapsulu.

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 ošetrojúci personál majú pri narábaní s blistrom alebo kapsulou používať jednorazové rukavice. Následne sa musia rukavice 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 narábať (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

Olpha AS,
Rupnicu iela 5,
Olaine, Olaines novads, LV-2114,
Lotyšsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Pomalidomide Olpha 1 mg tvrdé kapsuly: 59/0316/25-S
Pomalidomide Olpha 2 mg tvrdé kapsuly: 59/0317/25-S
Pomalidomide Olpha 3 mg tvrdé kapsuly: 59/0318/25-S
Pomalidomide Olpha 4 mg tvrdé kapsuly: 59/0319/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2025