

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pomalidomid Grindeks 1 mg tvrdé kapsuly
Pomalidomid Grindeks 2 mg tvrdé kapsuly
Pomalidomid Grindeks 3 mg tvrdé kapsuly
Pomalidomid Grindeks 4 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Pomalidomid Grindeks 1 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 1 mg pomalidomidu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tvrdá kapsula obsahuje 0,0130 mg černe brilantovej PN a 0,0024 mg azorubínu – karmoizínu.

Pomalidomid Grindeks 2 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 2 mg pomalidomidu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tvrdá kapsula obsahuje 0,0275 mg žlte oranžovej, 0,0164 mg černe brilantovej PN a 0,0030 mg azorubínu – karmoizínu.

Pomalidomid Grindeks 3 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 3 mg pomalidomidu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tvrdá kapsula obsahuje 0,0208 mg černe brilantovej PN a 0,0039 mg azorubínu – karmoizínu.

Pomalidomid Grindeks 4 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 4 mg pomalidomidu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tvrdá kapsula obsahuje 0,0259 mg černe brilantovej PN a 0,0048 mg azorubínu – karmoizínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Pomalidomid Grindeks 1 mg tvrdé kapsuly

Tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 4 (približne 14 mm x 5 mm) so svetlosivým telom s potlačou P1 bielym atramentom a tmavomodrým nepriehľadným uzáverom.

Pomalidomid Grindeks 2 mg tvrdé kapsuly

Tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 3 (približne 16 mm x 6 mm) s oranžovým nepriehľadným telom s potlačou P2 bielym atramentom a tmavomodrým nepriehľadným uzáverom.

Pomalidomid Grindeks 3 mg tvrdé kapsuly

Tvrde želatínové kapsuly veľkosti 2 (približne 18 mm x 6 mm) s svetlomodrým telom s potlačou P3 bielym atramentom a tmavomodrým nepriehľadným uzáverom.

Pomalidomid Grindeks 4 mg tvrdé kapsuly

Tvrde želatínové kapsuly veľkosti 1 (približne 19 mm x 7 mm) s modrým nepriehľadným telom s potlačou P4 bielym atramentom a tmavomodrým nepriehľadným uzáverom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pomalidomid Grindeks 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.

Pomalidomid Grindeks 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 lenalidomid aj bortezomib, a pri poslednej liečbe preukázali progresiu ochorenia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa musí začať a byť vedená pod dohľadom lekárov skúsených v oblasti liečby mnohopočetného myelómu.

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

Dávkovanie

Pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom

Odporúčaná začiatková dávka lieku Pomalidomid Grindeks 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 raz denne perorálne, v dňoch uvedených v tabuľke 1.

V liečbe pomalidomidom v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom sa má pokračovať do progresie ochorenia alebo pokiaľ sa neobjaví neakceptovateľná toxicita.

Tabuľka 1. Odporúčané dávkovanie pre Pomalidomid Grindeks 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)*	•	•		•	•			•	•		•	•									

9. cyklus a nasledujúce cykly	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 vo veku >75 rokov pozri časť 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 pre 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 < $1 \times 10^9/l$)	Prerušenie liečby pomalidomidom na zvyšok cyklu. Sledovanie CBC*** každý týždeň.
Návrat ANC na $\geq 1 \times 10^9/l$	Pokračovanie v liečbe pomalidomidom v dávke o jednu úroveň nižšej ako bola predchádzajúca dávka.
Každý ďalší pokles na < $0,5 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby pomalidomidom.
Návrat ANC na $\geq 1 \times 10^9/l$	Pokračovanie v liečbe pomalidomidom v dávke o jednu úroveň nižšej ako bola predchádzajúca dávka.
Trombocytopénia	
Počet trombocytov < $25 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby pomalidomidom na zvyšok cyklu. Sledovanie CBC*** každý týždeň.
Návrat počtu trombocytov na $\geq 50 \times 10^9/l$	Pokračovanie v liečbe pomalidomidom v dávke o jednu úroveň nižšej ako bola predchádzajúca dávka.
Každý ďalší pokles na < $25 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby pomalidomidom.
Návrat počtu trombocytov na $\geq 50 \times 10^9/l$	Pokračovanie v liečbe pomalidomidom v dávke o jednu úroveň nižšej ako bola predchádzajúca dávka.
Vyrážka	
Vyrážka = 2.-3. stupeň	Zváženie prerušenia alebo ukončenia liečby pomalidomidom.
Vyrážka = 4. stupeň alebo tvorba 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 eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS))	Trvalé ukončenie liečby (pozri časť 4.4).
Iné	
Iné nežiaduce reakcie ≥ 3 . stupeň súvisiace s pomalidomidom	Prerušenie liečby pomalidomidom na zvyšok cyklu. V ďalšom cykle pokračovanie v liečbe v dávke o jednu úroveň nižšej ako bola

	predchádzajúca dávka (pred opätovným zahájením liečby musí nežiaduca reakcia vymiznúť alebo sa zlepšiť na ≤ 2 . stupeň).
--	---

[∞] Inštrukcie k úprave dávky v tejto tabuľke sú aplikovateľné na podávanie pomalidomidu v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom a na podávanie pomalidomidu v kombinácii s dexametazónom.

* V prípade neutropénie má lekár zvážiť použitie rastových faktorov.

** ANC – absolútny počet neutrofilov

*** CBC – kompletný krvný obraz

Tabuľka 3. Zníženie dávky pomalidomidu[∞]

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 dávok v tejto tabuľke je aplikovateľné na podávanie pomalidomidu v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom a podávanie pomalidomidu v kombinácii s dexametazónom.

Ak sa nežiaduce reakcie vyskytnú po znížení dávky na 1 mg, potom je potrebné liečbu ukončiť.

Silné inhibitory CYP1A2

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

Úprava dávky 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 (SPC) bortezomibu.

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. Rozhodnutie o prerušení liečby alebo opätovnom obnovení podávania je však na uvážení lekára podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC).

Tabuľka 4. Pokyny pre úpravu dávky dexametazónu

Toxicita	Úprava dávky
Dyspepsia = 1.-2. stupňa	Udržiavanie dávky a liečba histamínovými (H ₂) blokátormi alebo podobnými liekmi. Pri pretrvávajúcom príznakoch zníženie dávky o jednu úroveň.
Dyspepsia ≥ 3 . stupňa	Prerušenie podávania dávky až do zvládnutia príznakov. Pridanie H ₂ blokátora alebo podobného lieku a pokračovanie v podávaní dávky o jednu úroveň nižšej ako bola predchádzajúca dávka.
Edém ≥ 3 . stupňa	Použitie diuretík podľa potreby a zníženie dávky o jednu úroveň.
Zmätenosť alebo zmeny nálady ≥ 2 . stupňa	Prerušenie podávania dávky až do zvládnutia príznakov. Pokračovanie v podávaní dávky o jednu úroveň nižšej ako bola predchádzajúca dávka.

Svalová slabosť ≥ 2 . stupňa	Prerušenie podávania dávky až do zlepšenia svalovej slabosti na ≤ 1 . stupeň. Pokračovanie v podávaní dávky o jednu úroveň nižšej ako predchádzajúca dávka.
Hyperglykémia ≥ 3 . stupňa	Zníženie dávky o jednu úroveň. Liečba inzulínom alebo perorálnymi antidiabetikami podľa potreby.
Akútna pankreatitída	Prerušenie podávania dexametazónu v rámci terapeutického režimu.
Ostatné nežiaduce reakcie súvisiace s dexametazónom ≥ 3 . stupňa	Ukončenie podávania dexametazónu do zlepšenia nežiaducej reakcie na ≤ 2 . stupeň. Pokračovanie v podávaní dávky o jednu úroveň nižšej ako bola predchádzajúca dávka.

Ak zotavenie z toxicity trvá viac ako 14 dní, má sa opätovné podávanie dexametazónu začať v dávke 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 : 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 : 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 podávania ktorejkoľvek zložky liečby je rozhodnutie o pokračovaní v liečbe ostatnými liekmi na uvážení lekára.

Pomalidomid v kombinácii s dexametazónom

Odporúčaná začiatková dávka lieku Pomalidomid Grindeks je 4 mg raz denne užívaná 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. Rozhodnutie o prerušení liečby/opätovnom obnovení dávkovania je však na uvážení 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
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 začiatková dávka dexametazónu:

- 20 mg raz 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 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 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 dňoch hemodialýzy majú pacienti užiť dávku pomalidomidu po hemodialýze.

Pediatrická populácia

Použitie pomalidomidu v indikácii mnohopočetného myelómu sa netýka detí vo veku 0-17 rokov.

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 takehoto použitia prevažujú nad rizikami. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tvrde kapsuly Pomalidomid Grindeks sa užívajú 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, s jedlom alebo bez jedla. Ak pacient zabudne užiť dávku pomalidomidu v jeden deň, potom má užiť normálnu predpísanú dávku nasledujúci deň v plánovanom čase. Pacienti nesmú upravovať dávku, aby nahradili vynechanú dávku z predchádzajúcich dní.

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

4.3 Kontraindikácie

- Gravidita.
- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, pokiaľ nie sú splnené všetky podmienky programu prevencie tehotenstva (*Pregnancy Prevention Programme*, PPP) (pozri časť 4.4 a 4.6).
- Mužskí pacienti, ktorí nie sú schopní dodržiavať alebo splňať požadované antikoncepcné opatrenia (pozri časť 4.4).
- Precitlivosť na liečivo alebo 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, agénéza maternice.

Poradenstvo

U žien, ktoré môžu otehotnieť, 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, ktorá môže otehotnieť, amenoreu, musí dodržiavať všetky podmienky účinnej antikoncepcie.
- Má byť schopná dodržiavať účinné antikoncepcné opatrenia.
- Je informovaná a uvedomuje si potenciálne dôsledky gravidity a potrebu rýchlej konzultácie v prípade novej gravidity.
- Uvedomuje si potrebu začať liečbu hneď po vydaní pomalidomidu, ktorému predchádza tehotenský test s negatívnym výsledkom.
- Uvedomuje si potrebu a súhlasí s absolvovaním tehotenských testov aspoň každé 4 týždne, s výnimkou prípadu potvrdenej sterilizácie vajčkovodov.
- Potvrdí, že rozumie rizikám a potrebným preventívnym opatreniam spojeným s užívaním pomalidomidu.

Lekár predpisujúci liek musí v prípade ženy, ktorá môže otehotnieť, zabezpečiť, aby:

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

U mužov užívajúcich pomalidomid farmakokinetické údaje preukázali, že pomalidomid je počas liečby 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, ktorá môže otehotnieť.
- Uvedomuje si potrebu používania kondómu, ak má pohlavný styk s tehotnou ženou alebo ženou, ktorá môže otehotnieť a nepoužíva účinnú antikoncepciu, počas celej liečby, počas jej prerušenia a počas 7 dní po prerušení 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, ktorá môže otehotnieť, pretože semenná tekutina môže 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, ktoré môžu otehotnieť, musia používať aspoň jednu z účinných metód antikoncepcie počas najmenej 4 týždňov pred liečbou, počas liečby a počas aspoň 4 týždňov po liečbe pomalidomidom, ako aj v prípade prerušenia liečby, pokiaľ sa pacientka nezaviaže k úplnej a nepretržitej mesačne potvrdenej sexuálnej abstinencii. Ak ešte nebola zavedená účinná antikoncepcia, pacientka sa musí odporučiť k vyškolenému zdravotníkovi, 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 dvoma negatívnymi testami spermy;
- tabletky inhibujúce ovuláciu obsahujúce iba progesterón (t.j. dezogestrel).

Z dôvodu zvýšeného rizika venózneho tromboembolizmu u pacientok 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 trvá počas 4-6 týždňov po prerušení užívania 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. Má sa zvážiť profylaktické podávanie antibiotík, najmä u pacientok 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.

Tehotenské testy

U žien, ktoré môžu otehotnieť, sa musia v súlade s lokálnou praxou vykonať pod lekársnym dohľadom tehotenské testy minimálne s citlivosťou 25 mIU/ml, ako sa uvádza nižšie. Táto požiadavka platí aj pre ženy, ktoré môžu otehotnieť a 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, ktoré môžu otehotnieť, 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 lekársnym dohľadom. Tento test má zaručiť, že pacientka nie je pri začatí liečby pomalidomidom tehotná.

Sledovanie a ukončenie liečby

Tehotenský test pod lekársnym dohľadom sa má opakovať aspoň každé 4 týždne, vrátane najmenej 4 týždňov po ukončení liečby, s výnimkou prípadov potvrdenej sterilizácie vajíčkovodov. Tieto tehotenské testy sa majú vykonávať v deň predpisania 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 ošetrojúce osoby/opatrovatelia 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 vplyvu pomalidomidu na plod, 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 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 rovnaký deň. U žien, ktoré môžu otehotnieť, sa má výdaj pomalidomidu uskutočniť v priebehu 7 dní od predpisania a po tehotenskom teste s negatívnym výsledkom, uskutočneného pod dohľadom lekára. Pre ženy, ktoré môžu otehotnieť, 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 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 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 kyselina acetylsalicylová, warfarín, heparín alebo klopídogrel), 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 komorbidných ochorení, ktoré ovplyvňujú činnosť štítnej žľazy. Odporúča sa základné počiatkové 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 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.

Ďalšie primárne malignity

U pacientov užívajúcich pomalidomid boli hlásené ďalšie 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 ďalších primárnych malignít a začať liečbu podľa indikácie.

Alergické reakcie a závažné kožné reakcie

Pri používaní pomalidomidu boli hlásené angioedém, anafylaktická reakcia a závažné kožné 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 liečbou 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 zaznamenal závrat a stav 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 ošetrojúce osoby/opatrovateľov o svojej liečbe, pretože môžu spozorovať príznaky, ktoré si pacient neuvedomuje.

Hodnotenie s ohľadom na 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. Negatívny výsledok PCR 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 jednej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Obsah černe brilantovej PN, žlte oranžovej a azorubínu - karmoizínu

Tento liek obsahuje farbivá čierná brilantová PN, žltá oranžová (len 2 mg tvrdé kapsuly) a azorubín – karmoizín, ktoré môžu spôsobiť alergické reakcie.

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-glykoproteínom, alebo s karbamazepínom, silným induktorom CYP3A4/5, nemalo žiadny klinicky významný účinok na expozíciu pomalidomidom. Súbežné podávanie silného inhibítora CYP1A2 fluvoxamínu s pomalidomidom za prítomnosti ketokonazolu zvýšilo strednú expozíciu pomalidomidom 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 pomalidomidom o 125 % s 90% intervalom spoľahlivosti [98 % až 157 %] v porovnaní s pomalidomidom samotným. Ak sa súbežne s pomalidomidom podávajú silné inhibítory CYP1A2 (napr. ciprofloxacín, enoxacín a fluvoxamín), znížte dávku pomalidomidu o 50 %.

Dexametazón

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť/Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, 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 samíc 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 gravidným samiciam králikov 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 závraty. V prípade výskytu týchto príznakov majú byť pacienti poučení, aby počas liečby pomalidomidom nevedli vozidlá, neobsluhovali stroje ani nevykonávali nebezpečné činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

- *Pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom*

Najčastejšie hlásené poruchy krvi a lymfatického systému boli neutropénia (54,0 %), trombocytopénia (39,9 %) a anémia (32,0 %). Ďalšie najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie zahŕňali periférnu senzorickú neuropatiu (48,2 %), únavu (38,8 %), hnačku (38,1 %), zápchu (38,1 %) a periférny edém (36,3%). Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa boli poruchy krvi a lymfatického systému zahŕňajúce neutropéniu (47,1 %), trombocytopéniu (28,1 %) a anémiu (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 zahŕňajúce anémiu (45,7 %), neutropéniu (45,3 %) a trombocytopéniu (27 %); celkové poruchy a reakcie v mieste podania zahŕňajúce únavu (28,3 %), pyrexiu (21 %) a periférny edém (13 %) a infekcie a nákazy zahŕňajúce pneumóniu (10,7 %). Periférna neuropatia bola hlásená 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 zahŕňajúce neutropéniu (41,7 %), anémiu (27 %) a trombocytopéniu (20,7 %); infekcie a nákazy zahŕňajúce pneumóniu (9 %) a celkové poruchy a reakcie v mieste podania zahŕňajúce únavu (4,7 %), pyrexiu (3 %) a periférny edém (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 v období po uvedení lieku na trh

sú uvedené v tabuľke 7 podľa tried orgánových systémov a frekvencie všetkých nežiaducich reakcií a nežiaducich reakcií 3. a 4. stupňa.

Frekvencie sú definované podľa platnej smernice ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) a neznáme (frekvenciu nie je možné stanoviť).

Tabuľka 7. Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaníach a v období po uvedení lieku na trh

Kombinácia liečby	Pomalidomid/ bortezomib/dexametazón		Pomalidomid/ dexametazón	
	Všetky nežiaduce reakcie	Nežiaduce reakcie 3.-4. stupňa	Všetky nežiaduce reakcie	Nežiaduce reakcie 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		
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 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 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		
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 senzorimotorická 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 žlčových 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 panvy			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 borteomibom 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 borteomibom 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 (u 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. stupňa) 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 antikoagulantami 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) pacientov a u 3,3 % (Pom+Dex) pacientov (u 5,8 % (Pom+Btz+Dex) a 1,3 % (Pom+Dex) boli 3. a 4. stupňa). VTE bola hlásená ako závažná u 4,7 % (Pom+Btz+Dex) pacientov

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 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 ramenách.

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.

- *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). 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 súvisiacou s liečbou 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 až 10 mg jedenkrát denne vo forme viacnásobných dávok u pacientov s mnohopočetným myelómom neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce reakcie súvisiace s predávkovaním. Toxicitou limitujúcou dávkou bola myelosupresia. V štúdiách sa zistilo, že pomalidomid sa odstránil hemodialýzou.

V prípade predávkovania sa odporúča podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Pomalidomid má priamy tumoricídny účinok na myelóm, 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 zlepšuje imunitu sprostredkovanú T-bunkami a prirodzenými zabíjačmi (*natural killer*, 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) DDB1 (*DNA damage-binding protein 1*), cullin 4 (CUL4) a cullin-1 regulátor (*regulator of cullins-1*, Roc1), a dokáže inhibovať autoubikvitináciu CRBN v komplexe. E3 ubikvitín ligázy sú zodpovedné za polyubikvitináciu viacerých substrátových proteínov, čo môže parciálne vysvetľovať pleiotropický bunkový efekt, ktorý pozorujeme pri liečbe pomalidomidom.

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

• Pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom

Účinnosť a bezpečnosť pomalidomidu v kombinácii s bortezomibom a nízkou dávkou dexametazónu (Pom+Btz+LD-Dex) sa porovnávala s bortezomibom a nízkou dávkou dexametazónu (Btz+LD-Dex) v multicentrickej, randomizovanej, nezaslepenej štúdii fázy III (CC-4047-MM-007) u predtým liečených dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí sa 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 % pacientom bol v predchádzajúcej liečbe podávaný bortezomib.

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

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie (*progression free survival*, PFS) hodnotené nezávislou komisiou IRAC (*Independent Response Adjudication Committee*) podľa kritérií Medzinárodnej myelómovej pracovnej skupiny (*International Myeloma Working Group*, IMWG) využívajúc populáciu podľa liečebného zámeru (*intent to treat*, ITT). Po mediáne sledovaní

po dobu 15,9 mesiacov bol medián PFS 11,20 mesiacov (95 % CI: 9,66; 13,73) v skupine Pom+Btz+LD-Dex. 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 celkových údajov týkajúcich sa 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% IS) ^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 = kompletná 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 log-rank teste.

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

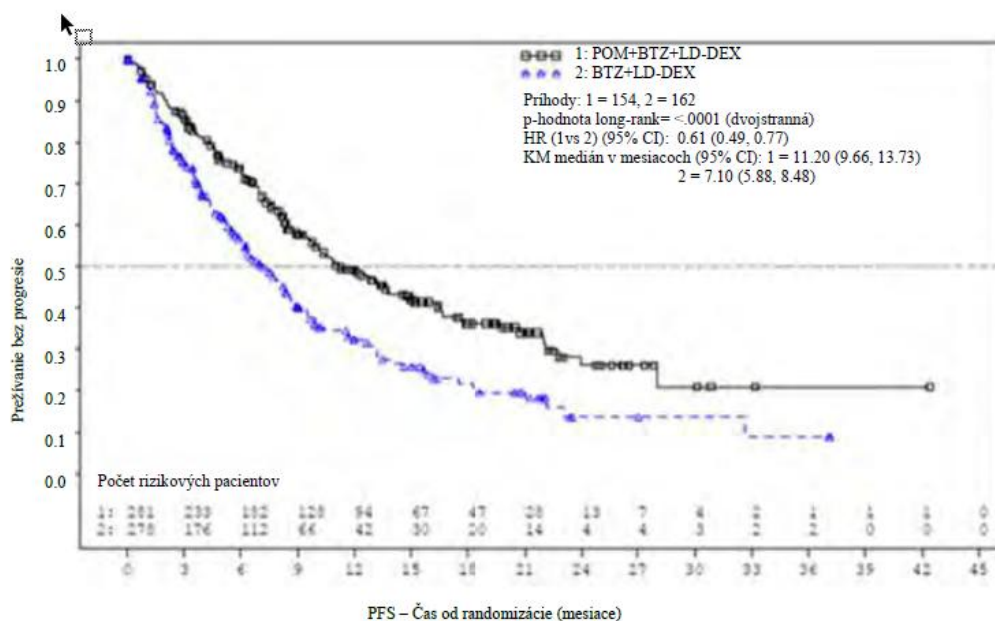
^f p-hodnota založená na CMH teste rozdelená podľa veku (≤ 75 rokov vs > 75 rokov), podľa predchádzajúcich počtov anti-myelómových režimov (1 vs > 1) a podľa beta-2 mikroglobulínového skríningu ($< 3,5$ mg/l vs $\geq 3,5$ mg/l, $\leq 5,5$ mg/l vs $> 5,5$ mg/l).

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 bol medián PFS času 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. U liečby Pom+Btz+LD-Dex bolo viditeľné zníženie rizika o 46 % (HR = 0,54; 95 % CI: 0,36; 0,82).

Obrázok 1. Čas prežívania bez progresie podľa hodnotenia odpovedí komisiou 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, nezaslepanej 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 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.-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.-4., 9.-12. a 17.-20. deň 28-dňového cyklu. Pacienti vo veku > 75 rokov začali liečbu 20 mg dexametazónu. Liečba pacientov pokračovala až do progresie ochorenia.

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: podľa pohlavia, rasy, ECOG výkonnostného stavu, faktorov stratifikácie (vek, ochorenie populácie, predchádzajúce anti-

myelómové terapie [2, > 2]), vybraných prognosticky významných parametrov (východisková hladina beta-2 mikroglobulínu, východiskové hladiny albumínu, východisková porucha funkcie obličiek a cytogenetické riziko) a expozícia a refraktérnosť k predchádzajúcim anti-myelómovým terapiám. Bez ohľadu na hodnotenú podskupinu bola hodnota PFS zvyčajne zhodná s hodnotami, ktoré sa pozorovali v populácii ITT v oboch liečebných skupinách.

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

Tabuľka 9. Čas prežívania bez progresie podľa hodnotenia komisiou 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 % CI ^b	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Pomer rizika (Pom+LD-Dex:HD-Dex) dvojstranný 95 % CI ^c	0,45 [0,35; 0,59]	
p-hodnota dvojstranného log-rank testu ^d	< 0,001	

Poznámka: CI = interval spoľahlivosti; IRAC = Nezávislá hodnotiacia komisia posudzovateľov (*Independent Review Adjuition Committee*); NE = neodhadnuteľné

^a Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

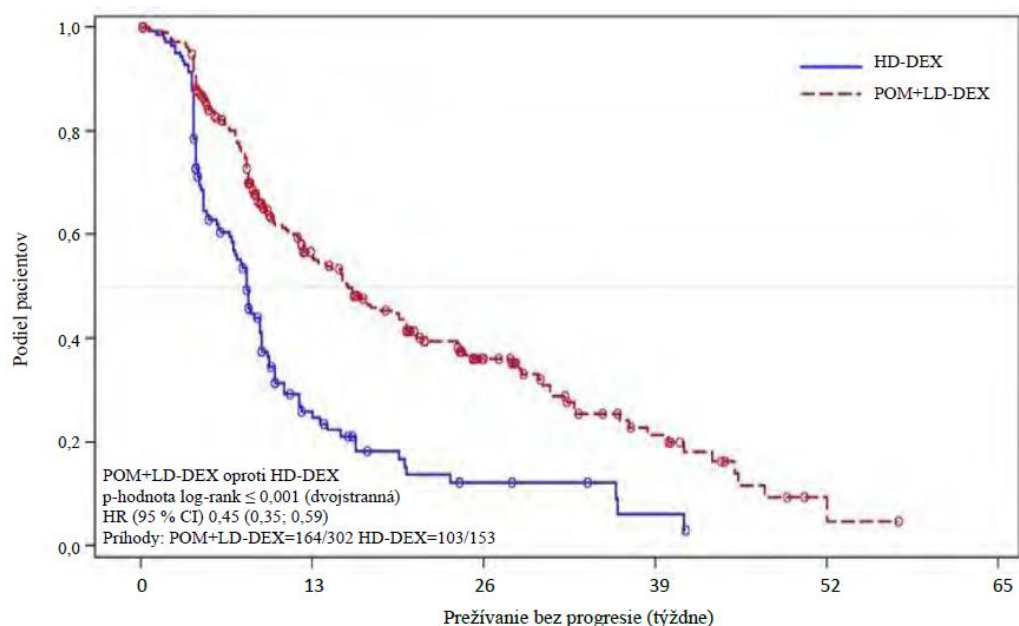
^b 95 % interval spoľahlivosti týkajúci sa mediánu času prežívania bez progresie.

^c Na základe Coxovho proporčného modelu rizík porovnávajúcich funkcie rizika súvisiaceho s liečebnými skupinami, stratifikovaný podľa veku (≤ 75 rokov oproti > 75 rokov), ochorenia populácie (refraktérnej na lenalidomid aj bortezomib oproti nerefraktérnej k obom účinným látkam) 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 uzávierky údajov: 7. septembra 2012.

Obrázok 2. Čas prežívania bez progresie podľa hodnotenia odpovedí komisiou IRAC na základe IMWG kritérií (stratifikovaný log-rank test) (populácia ITT)



Dátum uzávierky údajov: 7. september 2012

Celkové prežívanie bolo kľúčovým sekundárnym cieľovým ukazovateľom štúdie. Celkovo 226 (74,8 %) pacientov v skupine Pom+LD-Dex a 95 (62,1 %) pacientov v skupine HD-Dex 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 pre populáciu ITT je zhrnuté v tabuľke 10. 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 dokončiť ju 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
	Dvojstranný 95 % CI ^b	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Pomer rizika (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [dvojstranný 95 % CI ^c]		0,53[0,37; 0,74]	

p-hodnota dvojstranného log-rank testu ^d	< 0,001
---	---------

Poznámka: CI = interval spoľahlivosti; NE = neodhadnuteľné

^a Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

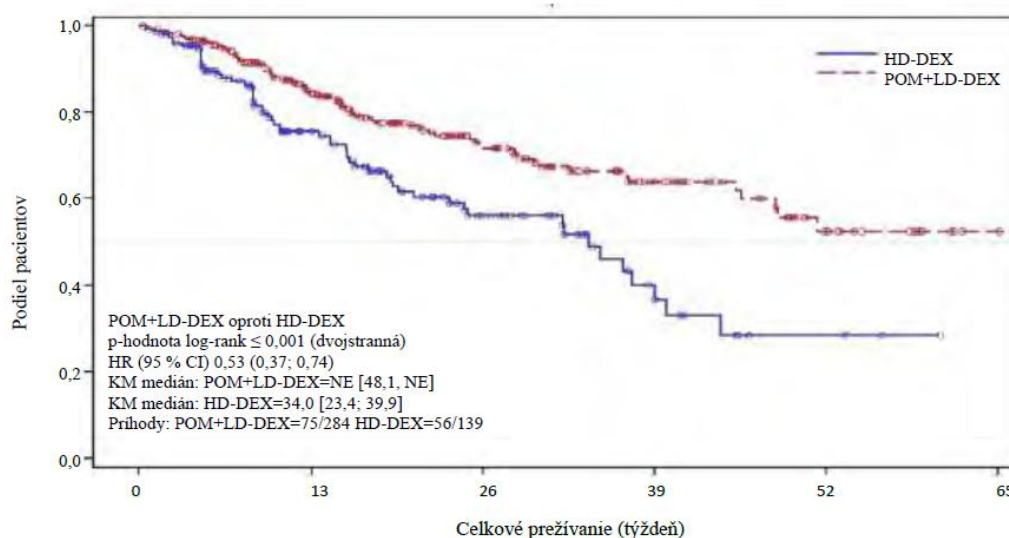
^b 95 % interval spoľahlivosti týkajúci sa mediánu celkového času prežívania.

^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. septembra 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 pontínovým 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 ochorenie (SD), čo viedlo k objektívnej odpovedi (OR) a dlhodobej 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 dlhodobej miere SD 11,1 % (95 % CI: 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 koncový ukazovateľ objektívnej odpovede ani miery dlhodobo stabilného ochorenia.

Celkový profil bezpečnosti pomalidomidu u pediatrických pacientov zodpovedal známemu profilu bezpečnosti u dospelých. Farmakokinetické (FK) parametre boli hodnotené v integrovanej FK analýze v rámci štúdií fázy 1 a fázy 2 a zistilo sa, že nepreukazujú 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 ($C_{\max}$) vyskytujúcou sa v rozmedzí 2 až 3 hodiny 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 %, čo má však 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 zdanlivý 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 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 s pomalidomidom za prítomnosti ketokonazolu zvýšilo strednú expozíciu pomalidomidom 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 pomalidomidom o 125 % s 90 % intervalom spoľahlivosti [98 % až 157 %] v porovnaní s pomalidomidom samotným. Ak sa súbežne s pomalidomidom podávajú silné inhibítory CYP1A2 (napr. ciprofloxacín, enoxacín a fluvoxamín), znížte dávku pomalidomidu o 50 %. Podávanie pomalidomidu fajčiarom nemalo klinicky relevantný vplyv na expozíciu pomalidomidu v porovnaní s expozíciou pomalidomidu pozorovanou u nefajčiarov, aj keď je známe, že fajčenie tabaku indukuje CYP1A2 izoformu.

Na základe *in vitro* údajov pomalidomid nie je inhibítorom ani induktorom izoenzýmov cytochrómu P-450 a neinhibuje žiadne 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 v moči a 15 % v stolici, približne 2 % a 8 % podaného rádioaktívneho uhlíka eliminovaného vo forme pomalidomidu v moči a v stolici.

Pomalidomid sa pred vylúčením v značnej miere metabolizuje, pričom výsledné metabolity sa vylučujú predovšetkým v moči. 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, zdraví jedinci a MM pacienti mali 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 u 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 jedno-kompartimentového 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 [*estimated glomerular filtration rate*, *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 ťažkou 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 s ťažkou 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 s ťažkou 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 kritérií Childa-Pugha) boli mierne zmenené farmakokinetické parametre v porovnaní so zdravými osobami. Stredná expozícia pomalidomidom vzrástla u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene o 51 % s 90 % intervalom spoľahlivosti [9 % až 110 %] v porovnaní so zdravými osobami. Stredná expozícia pomalidomidom vzrástla u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene o 58 % s 90 % intervalom spoľahlivosti [13 % až 119 %] v porovnaní so zdravými osobami. Stredná expozícia pomalidomidom vzrástla u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene o 72 % s 90 % intervalom spoľahlivosti [24 % až 138 %] v porovnaní so zdravými osobami. Stredný nárast v expozícii pomalidomidom 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 1 000 mg/kg/deň počas 6 mesiacov dobre tolerované. Žiadne nežiaduce nálezy sa nezistili až do 1 000 mg/kg/deň (175-násobok pomeru expozície v porovnaní s klinickou dávkou 4 mg).

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

Minimálna alebo mierna proliferácia žľčovodu 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 žľčovodu 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 erytrocytoch v kostnej dreni potkanov, ktorým sa podávali dávky až 2000 mg/kg/deň. Štúdie karcinogenity sa neuskutočnili.

Fertilita a včasný embryonálny vývoj

V štúdiu fertility a včasného embryonálneho vývoja u potkanov bol pomalidomid podávaný samcom a samicami v dávkach 25, 250 a 1 000 mg/kg/deň. Vyšetrenie maternice počas 13. gestačného dňa preukázalo zníženie priemerného počtu živých embryí a zvýšenie postimplantačných strát pri všetkých hladinách dávky. Preto NOAEL pre tieto pozorované účinky bola < 25 mg/kg/deň (AUC_{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 štúdiu boli samce parené s neliečenými samicami, všetky parametre maternice boli porovnateľné s kontrolami. Na základe týchto výsledkov boli pozorované účinky pripísané liečbe samíc.

Embryo-fetálny vývoj

Zistilo sa, že pomalidomid je teratogénny u potkanov a králikov, keď sa podáva počas obdobia hlavnej organogenézy. V štúdiu embryofetálnej vývojovej toxicity u potkanov sa pri všetkých hladinách dávky (25, 250 a 1 000 mg/kg/deň) pozorovali malformácie ako chýbajúci močový mechúr, chýbajúca 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 1 000 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 píšťala); stredne závažná dilatácia laterálnej komory v mozgu; abnormálne umiestnenie pravej subklavikulárnej artérie; chýbajúci stredný lalok pľúc; nízko uložená oblička; zmenená morfológia pečene; nekompletná alebo neosifikovaná panva; zvýšený priemer nadpočetných hrudných rebier a znížený priemer osifikovaných priehlavkov. Mierne zníženie prírastku maternálnej telesnej hmotnosti, významné zníženie triglyceridov a významné zníženie absolútnej a relatívnej hmotnosti sleziny sa pozorovali pri dávke 100 a 250 mg/kg/deň. Maternálna NOAEL bola 10 mg/kg/deň a vývojová NOAEL bola < 10 mg/kg/deň (AUC_{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

škrob, predželatinovaný
maltodextrín
krospovidón
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
stearyl-fumarát sodný

Obal kapsuly

Pomalidomid Grindeks 1 mg tvrdé kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171)
oxid železitý, žltý (E172)
oxid železitý, čierny (E172)

černá brilantová PN (E151)
patentná modrá V (E131)
azorubín – karmozín (E122)
brilantová modrá FCF (E133)

Pomalidomid Grindeks 2 mg tvrdé kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171)
žltá oranžová (E110)
černá brilantová PN (E151)
patentná modrá V (E131)
azorubín – karmozín (E122)

Pomalidomid Grindeks 3 mg tvrdé kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171)
černá brilantová PN (E151)
patentná modrá V (E131)
azorubín – karmozín (E122)
brilantová modrá FCF (E133)
erytrozín (E127)

Pomalidomid Grindeks 4 mg tvrdé kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171)
brilantová modrá FCF (E133)
černá brilantová PN (E151)
patentná modrá V (E131)
azorubín – karmozín (E122)
erytrozín (E127)

Potlačový atrament

šelak (E904)
oxid titaničitý (E171)
hydroxid sodný
propylénglykol (E1520)
povidón (E1201)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PCTFE/PVC/Al blister v baleniach obsahujúcich 14 alebo 21 kapsúl.
PVC/PCTFE/PVC/Al perforovaný blister s jednotlivými dávkami v baleniach obsahujúcich 14x1 alebo 21x1 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 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 ošetrojúce osoby/opatrovatelia majú pri narábaní s blistrom alebo kapsulou používať jednorazové rukavice. Následne sa rukavice opatrne odstránia, aby sa zabránilo kontaktu s kožou, uložia sa do uzatvárateľného plastového polyetylénového vrečka a zlikvidujú sa 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

AS GRINDEKS

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057

Lotyšsko

Tel: +371 67083205

E-mail: grindeks@grindeks.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Pomalidomid Grindeks 1 mg tvrdé kapsuly: 59/0302/24-S

Pomalidomid Grindeks 2 mg tvrdé kapsuly: 59/0303/24-S

Pomalidomid Grindeks 3 mg tvrdé kapsuly: 59/0304/24-S

Pomalidomid Grindeks 4 mg tvrdé kapsuly: 59/0305/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14.decembra 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2025