

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pomalidomide Krka 1 mg tvrdé tobolky
Pomalidomide Krka 2 mg tvrdé tobolky
Pomalidomide Krka 3 mg tvrdé tobolky
Pomalidomide Krka 4 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Pomalidomide Krka 1 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 1 mg pomalidomidu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 90,98 mg isomaltu.

Pomalidomide Krka 2 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 2 mg pomalidomidu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 89,98 mg isomaltu.

Pomalidomide Krka 3 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 3 mg pomalidomidu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 88,98 mg isomaltu.

Pomalidomide Krka 4 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 4 g pomalidomidu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 87,98 mg isomaltu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka)

Pomalidomide Krka 1 mg tvrdé tobolky

Tvrdé, želatinové tobolky, velikost 2. Délka tobolky: 17,3±0,5 mm. Tělo tobolky je světle žluté až hnědožluté s černou značkou 1. Víčko tobolky je modré. Obsah tobolky je světle žlutý až žlutý prášek.

Pomalidomide Krka 2 mg tvrdé tobolky

Tvrdé, želatinové tobolky, velikost 2. Délka tobolky: 17,3±0,5 mm. Tělo tobolky je oranžové až hnědooranžové s černou značkou 2. Víčko tobolky je modré. Obsah tobolky je světle žlutý až žlutý prášek.

Pomalidomide Krka 3 mg tvrdé tobolky

Tvrdé, želatinové tobolky, velikost 2. Délka tobolky: 17,3±0,5 mm. Tělo tobolky je modrozelené s bílou značkou 3. Víčko tobolky je modré. Obsah tobolky je světle žlutý až žlutý prášek.

Pomalidomide Krka 4 mg tvrdé tobolky

Tvrdé, želatinové tobolky, velikost 2. Délka tobolky: 17,3±0,5 mm. Tělo tobolky je světle modré s bílou značkou 4. Víčko tobolky je modré. Obsah tobolky je světle žlutý až žlutý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Pomalidomide Krka je v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem indikován k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň jedno předchozí léčebné schéma, zahrnující lenalidomid.

Přípravek Pomalidomide Krka je v kombinaci s dexamethasonem indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebná schémata, zahrnující jak lenalidomid, tak i bortezomib, a při poslední terapii vykazovali progresi onemocnění.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena a vedena pod dohledem lékaře se zkušenostmi v léčbě mnohočetného myelomu.

Dávkování se má udržovat nebo upravovat na základě klinických a laboratorních nálezů (viz bod 4.4).

Dávkování

Pomalidomid v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

Doporučená počáteční dávka pomalidomidu činí 4 mg užívané perorálně jednou denně 1. až 14. den opakovaných 21denních cyklů.

Pomalidomid se podává v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem podle tabulky 1.

Doporučená počáteční dávka bortezomibu je 1,3 mg/m² intravenózně nebo subkutánně jednou denně, ve dnech uvedených v tabulce 1. Doporučená dávka dexamethasonu je 20 mg užívaných perorálně jednou denně, ve dnech uvedených v tabulce 1.

Léčba pomalidomidem v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem se má podávat do progresse onemocnění nebo dokud se neobjeví neakceptovatelná toxicita.

Tabulka 1. Doporučené schéma dávkování pro pomalidomid v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

1.–8. cyklus	Den (21denního 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)	•			•				•			•										
Dexamethason (20 mg)*	•	•		•	•			•	•		•	•									

9. cyklus a následující cykly	Den (21denního cyklu)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21

Jiné Jiné nežádoucí účinky v souvislosti s léčbou pomalidomidem >3. stupně	Přerušení léčby pomalidomidem po zbytek cyklu. V dalším cyklu pokračování v léčbě na dávkové hladině o jednu úroveň nižší než předchozí dávka (před opětovným zahájením podávání musí nežádoucí účinek vymizet nebo se musí zmírnit na ≤ 2. stupeň).
--	--

[∞] Pokyny k úpravě dávek v této tabulce se vztahují na podávání pomalidomidu v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem a podávání pomalidomidu v kombinaci s dexamethasonem.

* V případě neutropenie má lékař zvážit použití růstových faktorů. **ANC – absolutní počet neutrofilů;

***KO – krevní obraz.

Tabulka 3. Snížení dávky pomalidomidu[∞]

Dávková hladina	Dávka perorálního pomalidomidu
Počáteční dávka	4 mg
Dávková hladina -1	3 mg
Dávková hladina -2	2 mg
Dávková hladina -3	1 mg

[∞]Snížení dávek v této tabulce se vztahují na podávání pomalidomidu v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem a podávání pomalidomidu v kombinaci s dexamethasonem.

Pokud se nežádoucí účinky vyskytnou po snížení dávky na 1 mg, je nutné léčbu ukončit.

Silné inhibitory CYP1A2

Jestliže jsou s pomalidomidem současně podávány silné inhibitory CYP1A2 (např. ciprofloxacin, enoxacin a fluvoxamin), má se dávka pomalidomidu snížit o 50 % (viz body 4.5 a 5.2).

Úprava dávky bortezomibu nebo přerušení léčby

Pokyny týkající se přerušení léčby nebo snížení dávky při výskytu nežádoucích účinků souvisejících s bortezomibem jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) bortezomibu.

Úprava dávky dexamethasonu nebo přerušení léčby

Pokyny týkající se přerušení léčby nebo snížení dávky při výskytu nežádoucích účinků souvisejících s dexamethasonem v nízkých dávkách jsou uvedeny níže v tabulkách 4 a 5. Rozhodnutí o přerušení a opětovném zahájení léčby jsou však na uvážení lékaře podle souhrnu údajů o přípravku (SmPC).

Tabulka 4. Pokyny pro úpravu dávky dexamethasonu

Toxicita	Úprava dávky
Dyspepsie = 1.–2. stupeň	Udržování dávky a léčba blokátory histaminu (H ₂) nebo ekvivalenty. V případě přetrvávání příznaků snížení dávky o jednu úroveň.
Dyspepsie ≥ 3. stupeň	Přerušení léčby až do zvládnutí příznaků. Přidání blokátoru H ₂ nebo ekvivalentu a pokračování v podávání na dávkové hladině o jednu úroveň nižší než předchozí dávka.
Edém ≥ 3. stupeň	Použití diuretik podle potřeby a snížení dávky o jednu úroveň.
Zmatenost nebo změny nálady ≥ 2. stupeň	Přerušení léčby do vymizení příznaků. Pokračování v podávání na dávkové hladině o jednu úroveň nižší než předchozí dávka.
Svalová slabost ≥ 2. stupeň	Přerušení léčby do fáze svalové slabosti ≤ 1. stupeň. Pokračování v podávání na dávkové hladině o jednu úroveň nižší než předchozí dávka.

Hyperglykemie ≥ 3 . stupeň	Snížení dávky o jednu úroveň. Léčba insulinem nebo perorálními antidiabetiky dle potřeby.
Akutní pankreatitida	Ukončení léčby dexamethasonem v rámci léčebného schématu.
Další nežádoucí účinky související s dexamethasonem ≥ 3 . stupeň	Přerušení léčby dexamethasonem do vymizení nežádoucích účinků na ≤ 2 . stupeň. Pokračování v podávání na dávkové hladině o jednu úroveň nižší než předchozí dávka.

Pokud zotavování z toxicit trvá déle než 14 dní, pak se má opětovné podávání dexamethasonu zahájit na dávkové hladině o jednu úroveň nižší než předchozí dávka.

Tabulka 5. Snížení dávky dexamethasonu

Dávková hladina	Věk ≤ 75 let Dávka (1.–8. cyklus: 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. den 21denního cyklu ≥ 9 . cyklus: 1., 2., 8., 9. den 21denního cyklu)	Věk > 75 let Dávka (1.–8. cyklus: 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. den 21denního cyklu ≥ 9 . cyklus: 1., 2., 8., 9. den 21denního cyklu)
Počáteční dávka	20 mg	10 mg
Dávková hladina -1	12 mg	6 mg
Dávková hladina -2	8 mg	4 mg

Podávání dexamethasonu je nutné ukončit, pokud pacient netoleruje dávku 8 mg v případě, že je ve věku ≤ 75 let, nebo dávku 4 mg v případě, že je ve věku > 75 let.

V případě trvalého ukončení léčby kteroukoli složkou léčebného schématu je pokračování v podávání zbývajících léčivých přípravků na uvážení lékaře.

Pomalidomid v kombinaci s dexamethasonem

Doporučená počáteční dávka pomalidomidu činí 4 mg užívané perorálně jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu.

Doporučená dávka dexamethasonu je 40 mg užívaných perorálně jednou denně 1., 8., 15. a 22. den každého 28denního cyklu.

Léčba pomalidomidem v kombinaci s dexamethasonem se má podávat do progresu onemocnění nebo dokud se neobjeví neakceptovatelná toxicita.

Úprava dávky pomalidomidu nebo přerušení léčby

Pokyny týkající se přerušení léčby nebo snížení dávky při výskytu nežádoucích účinků v souvislosti s pomalidomidem jsou uvedeny v tabulkách 2 a 3.

Úprava dávky dexamethasonu nebo přerušení léčby

Pokyny týkající se úpravy dávky při výskytu nežádoucích účinků souvisejících s dexamethasonem jsou uvedeny v tabulce 4. Pokyny týkající se snížení dávky při výskytu nežádoucích účinků souvisejících s dexamethasonem jsou uvedeny níže v tabulce 6. Rozhodnutí o přerušení/opětovném zahájení léčby jsou však na uvážení lékaře podle aktuálního souhrnu údajů o přípravku (SmPC).

Tabulka 6. Snížení dávky dexamethasonu

Dávková hladina	Věk ≤ 75 let 1., 8., 15. a 22. den každého 28denního cyklu	Věk > 75 let 1., 8., 15. a 22. den každého 28denního cyklu
-----------------	--	---

Počáteční dávka	40 mg	20 mg
Dávková hladina -1	20 mg	12 mg
Dávková hladina -2	10 mg	8 mg

Podávání dexamethasonu je nutné ukončit, pokud pacient netoleruje dávku 10 mg v případě, že je ve věku ≤ 75 let, nebo dávku 8 mg v případě, že je ve věku > 75 let.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Úprava dávky pomalidomidu není nutná.

Pomalidomid v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

U pacientů ve věku > 75 let je počáteční dávka dexamethasonu:

- 1. až 8. cyklus: 10 mg jednou denně 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. den každého 21denního cyklu
- 9. cyklus a následující cykly: 10 mg jednou denně 1., 2., 8. a 9. den každého 21denního cyklu

Pomalidomid v kombinaci s dexamethasonem

U pacientů ve věku > 75 let je počáteční dávka dexamethasonu:

- 20 mg jednou denně 1., 8., 15. a 22. den každého 28denního cyklu.

Porucha funkce jater

Pacienti s celkovým sérovým bilirubinem $> 1,5 \times$ horní hranice rozmezí normálních hodnot (*upper limit of normal range*, ULN) byli z klinických studií vyřazeni. Porucha funkce jater má mírný vliv na farmakokinetiku pomalidomidu (viz bod 5.2). U pacientů s poruchou funkce jater definovanou za použití kritérií podle Childa a Puga není nutná žádná úprava počáteční dávky pomalidomidu. Je však nutné pacienty s poruchou funkce jater důkladně sledovat kvůli výskytu nežádoucích účinků a podle potřeby snížit dávku nebo přerušit podávání pomalidomidu.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky pomalidomidu. Ve dnech, kdy pacienti podstupují hemodialýzu, má být dávka pomalidomidu užita po hemodialýze.

Pediatrická populace

Použití pomalidomidu v indikaci mnohočetného myelomu u dětí ve věku 0–17 let není relevantní.

Pomalidomid byl kromě schválených indikací hodnocen u dětí ve věku od 4 do 18 let s rekurentními nebo progresivními nádory mozku. Výsledky studií však neumožňují učinit závěr, že přínosy takového použití převažují nad riziky. Aktuálně dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Perorální podání.

Tvrdé tobolky přípravku Pomalidomide Krka se užívají perorálně každý den ve stejnou dobu. Tobolky se nesmí otevírat, lámat ani žvýkat (viz bod 6.6). Tobolky je třeba polykat vcelku, nejlépe zapít vodou. Tobolky se mohou užívat s jídlem nebo bez jídla. Pokud pacient zapomene jeden den užít dávku pomalidomidu, má užít normální předepsanou dávku v plánovaný čas následujícího dne. Pacienti nesmí upravovat dávku, aby nahradili vynechanou dávku z předchozího dne.

Tobolky pomalidomidu se nemají protlačovat fólií v blistrovém balení, protože by to mohlo způsobit poškození tobolky. Tobolka má být vyjmuta z obalu odloupnutím fólie z jednoho odděleného dílku blistru.

4.3 Kontraindikace

- Těhotenství.
- Ženy, které mohou otěhotnět, pokud nejsou splněny všechny podmínky programu prevence početí (viz body 4.4 a 4.6).
- Pacienti (muži), kteří nejsou schopni dodržovat požadovaná opatření týkající se antikoncepce (viz bod 4.4).
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Teratogenita

Pomalidomid se nesmí užívat v průběhu těhotenství, neboť se očekávají teratogenní účinky. Pomalidomid je strukturálně podobný thalidomidu. Thalidomid je známý lidský teratogen, který způsobuje těžké a život ohrožující vrozené vady. Pomalidomid vykazoval teratogenní účinky jak u potkanů, tak i u králíků, pokud byl podáván v období hlavní organogeneze (viz bod 5.3).

Všechny pacientky musí splňovat podmínky programu prevence početí (PPP), pokud není spolehlivý důkaz o tom, že u pacientky je možnost otěhotnění vyloučena.

Kritéria pro ženu, která nemůže otěhotnět

Pacientka nebo partnerka pacienta (muže) je považována za neschopnou otěhotnět, pokud splňuje alespoň jedno z následujících kritérií:

- věk ≥ 50 let a přirozená amenorea po dobu ≥ 1 rok (amenorea po onkologické terapii nebo během kojení nevylučuje možnost otěhotnění pacientky)
- předčasné ovariální selhání potvrzené gynekologem
- předchozí oboustranná adnexektomie nebo hysterektomie
- genotyp XY, Turnerův syndrom, ageneze dělohy.

Poradenství

U žen, které mohou otěhotnět, je pomalidomid kontraindikován, pokud nejsou splněna všechna následující kritéria:

- Žena si je vědoma očekávaného teratogenního rizika pro nenarozené dítě.
- Žena chápe nutnost účinné antikoncepce praktikované bez přerušení nejméně 4 týdny před začátkem léčby, po celou dobu léčby a nejméně 4 týdny po jejím ukončení.
- I když má žena ve fertilním věku amenoreu, musí používat účinnou antikoncepci.
- Žena musí být schopna dodržovat účinná opatření týkající se antikoncepce.
- Žena je informována a je si vědoma potenciálních následků těhotenství a nutnosti rychle informovat lékaře, pokud hrozí riziko těhotenství.
- Žena chápe nutnost zahájení léčby hned po vydání pomalidomidu, kterému předchází negativní těhotenský test.
- Žena chápe nutnost provádění těhotenských testů a je ochotna je absolvovat nejméně každé 4 týdny, kromě případů potvrzené tubární sterilizace.
- Žena potvrdí, že si je vědoma rizik a nutných bezpečnostních opatření spojených s užíváním pomalidomidu.

Předepisující lékař musí u žen, které mohou otěhotnět, zajistit, že:

- Pacientka splňuje podmínky programu prevence početí, včetně ujištění, že těmito podmínkám patřičně porozuměla.
- Pacientka výše uvedené podmínky potvrdila.

U mužů užívajících pomalidomid farmakokinetická data ukázala, že pomalidomid je během léčby přítomen ve spermatu. Z preventivních důvodů a při vzetí v úvahu zvláštních populací s potenciálně delší dobou vylučování, například při poruše funkce jater, musí všichni muži užívající pomalidomid splňovat následující podmínky:

- Muž si je vědom očekávaného teratogenního rizika při pohlavním styku s těhotnou ženou nebo se ženou, která může otěhotnět.
- Muž chápe nutnost používání kondomu, pokud má pohlavní styk s těhotnou ženou nebo se ženou, která může otěhotnět a nepoužívá účinnou antikoncepci, během trvání léčby, v průběhu přerušení léčby a po dobu 7 dní po přerušení a/nebo ukončení léčby. To platí i pro muže, kteří podstoupili vazektomii, kteří mají při pohlavním styku s těhotnou ženou nebo se ženou ve fertilním věku používat kondom, jelikož semenná tekutina může i při absenci spermií obsahovat pomalidomid.
- Muž si je vědom, že musí ihned informovat svého ošetřujícího lékaře, pokud jeho partnerka otěhotní v průběhu jeho léčby pomalidomidem nebo 7 dní po ukončení léčby, a že se doporučuje partnerku předat specialistovi nebo zkušenému teratologovi, aby posoudil riziko a poskytl doporučení.

Antikoncepce

Ženy, které mohou otěhotnět, musí používat nejméně jednu účinnou metodu antikoncepce nejméně 4 týdny před léčbou, během ní a nejméně 4 týdny po léčbě pomalidomidem, a také po dobu případného přerušení léčby, pokud se nezavážou k absolutní a trvalé pohlavní abstinenci, kterou musí každý měsíc potvrdit. Pokud pacientka nepoužívá účinnou antikoncepci, musí být odeslána k vyškolenému zdravotníkovi, který jí s výběrem metody antikoncepce poradí, aby antikoncepce mohla být nasazena.

Vhodné metody antikoncepce například jsou:

- Implantát
- Nitroděložní tělísko uvolňující levonorgestrel
- Depotní medroxyprogesteron-acetát
- Tubární sterilizace
- Pohlavní styk pouze s mužem po vazektomii; vazektomie musí být potvrzena dvěma negativními testy spermatu
- Antikoncepční tablety inhibující ovulaci obsahující pouze progesteron (tj. desogestrel)

Vzhledem ke zvýšenému riziku žilní tromboembolie u pacientek s mnohočetným myelomem užívajících pomalidomid a dexamethason se kombinovaná perorální antikoncepce nedoporučuje (viz také bod 4.5). Pokud pacientka v současnosti užívá kombinovanou perorální antikoncepci, je třeba přejít na některou z účinných metod antikoncepce uvedených výše. Riziko žilní tromboembolie trvá po dobu 4–6 týdnů po vysazení kombinované perorální antikoncepce. Účinnost hormonální antikoncepce může být během současného podávání dexamethasonu snížena (viz bod 4.5).

Implantáty a nitroděložní tělíska uvolňující levonorgestrel jsou spojeny se zvýšeným rizikem infekce v době zavedení a nepravidelného vaginálního krvácení. Je třeba zvážit profylaktické podávání antibiotik, zvláště u pacientek s neutropenií.

Zavádění nitroděložních tělísek uvolňujících měď se nedoporučuje vzhledem k potenciálnímu riziku infekce v době zavedení a ztrátě menstruační krve, která může způsobit komplikace u pacientek s těžkou neutropenií nebo těžkou trombocytopenií.

Těhotenské testy

V souladu s místní praxí je třeba zajistit provádění těhotenských testů s minimální citlivostí 25 mIU/ml pod dohledem lékaře u žen, které mohou otěhotnět, jak je uvedeno níže. Tento požadavek se týká i žen, které mohou otěhotnět a praktikují absolutní a trvalou pohlavní abstinenci. Je ideální, aby byl ve stejný den proveden těhotenský test a lék předepsán i vydán. Výdej pomalidomidu ženám, které mohou otěhotnět, má být uskutečněn během 7 dnů od předepsání.

Před začátkem léčby

Je třeba provést těhotenský test pod lékařským dohledem při návštěvě lékaře, kdy je pomalidomid předepsán, nebo ve 3 dnech předcházejících návštěvě u předepisujícího lékaře – poté, co pacientka

používá účinnou antikoncepci přinejmenším 4 týdny. Test musí potvrdit, že pacientka není při zahájení léčby pomalidomidem těhotná.

Ukončení léčby a další sledování

Těhotenský test pod lékařským dohledem musí být opakován nejméně každé 4 týdny včetně nejméně 4 týdnů po ukončení léčby, kromě případů potvrzené tubární sterilizace. Tyto testy je třeba provést v den předepsání přípravku nebo během 3 dnů před návštěvou předepisujícího lékaře.

Další opatření

Pacienti musí být poučeni, aby nikdy tento léčivý přípravek nedávali jiným osobám a nepoužité tobolky vrátili na konci léčby do lékárny.

Pacienti nesmí darovat krev, sperma nebo spermie během léčby (včetně období přerušování léčby) a po dobu nejméně 7 dnů po vysazení pomalidomidu.

Zdravotničtí pracovníci a pečovatelé musí při manipulaci s blistrem nebo tobolkou používat jednorázové rukavice. Ženy, které jsou těhotné, nebo mají podezření, že by mohly být těhotné, nesmí s blistrem ani tobolkou manipulovat (viz bod 6.6).

Edukační materiály, omezení týkající se předepisování a výdeje

Držitel rozhodnutí o registraci bude vydávat edukační materiály pro zdravotnické pracovníky, aby byli schopni odborně poradit pacientům, jak zabránit expozici pomalidomidu u plodu. Materiály obsahují varování před očekávanými teratogenními účinky pomalidomidu, rady ohledně antikoncepce před začátkem léčby a poučení o nutnosti těhotenských testů. Předepisující lékař musí pacienta informovat o očekávaném teratogenním riziku a přísných opatřeních týkajících se antikoncepce tak, jak jsou uvedena v programu prevence početí, a poskytnout pacientům příslušnou edukační brožuru pacienta, kartu pacienta a/nebo obdobný nástroj v souladu s tím, jak je dohodnuto s příslušnou národní lékovou agenturou. Ve spolupráci s příslušnou národní lékovou agenturou je zaveden systém kontrolovaného přístupu, který zahrnuje využívání karty pacienta a/nebo obdobného nástroje ke kontrole předepisování a/nebo výdeje a shromažďování informací týkajících se indikace za účelem monitorování použití mimo schválenou indikaci na území daného státu. Ideálně se mají procesy předepsání a výdeje léku uskutečnit ve stejný den jako těhotenský test. Pomalidomid je nutné ženám, které mohou otěhotnět, vydat do 7 dní od předpisu a po provedení těhotenského testu pod lékařským dohledem s negativním výsledkem. Ženám, které mohou otěhotnět, může být předepsán na maximální dobu 4 týdnů léčby podle schválených dávkovacích režimů pro dané indikace (viz bod 4.2) a všem ostatním pacientům na maximální dobu 12 týdnů.

Hematologické příhody

Neutropenie byla nejčastěji hlášeným hematologickým nežádoucím účinkem 3. nebo 4. stupně u pacientů s relabujícím/refrakterním mnohočetným myelomem, dále následovaly anémie a trombocytopenie. U pacientů je třeba sledovat výskyt hematologických nežádoucích účinků, především neutropenie. Pacienty je nutné informovat, aby febrilní epizody neprodleně hlásili. Lékaři musí u pacientů sledovat známky krvácení, jako jsou epistaxe, zejména při současném užívání léčivých přípravků, o nichž je známo, že zvyšují riziko krvácení (viz bod 4.8). Celkový krevní obraz je nutné sledovat na počátku, jednou týdně po dobu prvních 8 týdnů a dále jednou za měsíc. Může být nutné upravit dávky (viz bod 4.2). U pacientů může být potřeba použít podpůrné krevní přípravky a/nebo růstové faktory.

Tromboembolické příhody

U pacientů užívajících pomalidomid buď v kombinaci s bortezumibem a dexamethasonem, nebo v kombinaci s dexamethasonem se vyskytují žilní tromboembolické příhody (především hluboká žilní trombóza a plicní embolie) a arteriální trombotické příhody (infarkt myokardu a cerebrovaskulární

příhoda) (viz bod 4.8). Pacienty se známými rizikovými faktory pro tromboembolismus – včetně trombózy v anamnéze – je nutné důkladně sledovat. Je nutné přijmout opatření k minimalizaci veškerých modifikovatelných rizikových faktorů (např. kouření, hypertenze a hyperlipidemie). Pacientům a lékařům se doporučuje sledovat možný výskyt známek a příznaků tromboembolismu. Pacienty je nutné poučit, aby vyhledali lékařskou péči, pokud se u nich objeví příznaky, jako je dechová nedostatečnost, bolest na hrudi a otoky rukou nebo nohou. Doporučuje se antikoagulační terapie (pokud není kontraindikována) (například kyselina acetylsalicylová, warfarin, heparin, nebo klopidoogrel), především u pacientů s dalšími trombotickými rizikovými faktory. O profylaktických opatřeních má být rozhodnuto po pečlivém zhodnocení základních rizikových faktorů u jednotlivých pacientů. V klinických studiích pacienti dostávali v rámci profylaxe kyselinu acetylsalicylovou nebo alternativní antitrombotickou terapii. Použití erytropoetických látek s sebou nese riziko tromboembolických příhod včetně tromboembolismu. Proto je nutné erytropoetické látky i jiné látky, které mohou zvyšovat riziko tromboembolických příhod, používat s opatrností.

Poruchy štítné žlázy

Byly hlášeny případy hypotyreózy. Před začátkem léčby se doporučuje optimalizovat kontrolu komorbidních onemocnění ovlivňujících funkce štítné žlázy. Doporučuje se počáteční a průběžné sledování funkce štítné žlázy.

Periferní neuropatie

Pacienti s probíhající periferní neuropatií ≥ 2 . stupně byli z klinických studií s pomalidomidem vyloučeni. Při zvažování léčby těchto pacientů pomalidomidem je třeba postupovat s patřičnou opatrností.

Významná srdeční dysfunkce

Pacienti s významnou srdeční dysfunkcí (městnavým srdečním selháním [třídy III nebo IV podle NYHA], infarktem myokardu do 12 měsíců od zahájení studie, nestabilní nebo nedostatečně kontrolovanou anginou pectoris) byli z klinických studií s pomalidomidem vyloučeni. Byly hlášeny srdeční příhody, včetně městnavého srdečního selhání, plicního edému a fibrilace síní (viz bod 4.8), zejména u pacientů s již existujícím srdečním onemocněním nebo s kardiálními rizikovými faktory. Při zvažování léčby těchto pacientů pomalidomidem je třeba postupovat s patřičnou opatrností, včetně pravidelného sledování známek a příznaků srdečních příhod.

Syndrom nádorového rozpadu

Mezi pacienty s největším rizikem syndromu nádorového rozpadu patří pacienti s vysokou nádorovou zátěží před léčbou. Tyto pacienty je nutné důkladně sledovat a přijmout vhodná opatření.

Další primární malignity

U pacientů léčených pomalidomidem byly hlášeny další primární malignity, např. nemelanomové kožní nádory (viz bod 4.8). Lékaři musí pacienty důkladně vyšetřit před léčbou i během léčby pomocí standardních metod pro zjišťování karcinomu pro případ výskytu dalších primárních malignit a zahájit léčbu podle indikace.

Alergické reakce a závažné kožní reakce

Při používání pomalidomidu byly hlášeny případy angioedému, anafylaktické reakce a závažných kožních reakcí včetně SJS, TEN a DRESS (viz bod 4.8). Pacienti mají být od svých předepisujících lékařů informováni o znamkách a příznacích těchto reakcí a má jim být řečeno, aby vyhledali lékařskou pomoc, když se u nich tyto příznaky rozvinou. Pomalidomid se musí přestat podávat při exfoliativní nebo bulózní vyrážce, nebo pokud existuje podezření na SJS, TEN nebo DRESS, a nesmí se začít znovu podávat po ukončení léčby z důvodu těchto reakcí. Pacienti s předchozí závažnou alergickou reakcí

spojenou s léčbou thalidomidem nebo lenalidomidem v anamnéze byli z klinických studií vyloučeni. Tito pacienti mohou být vystaveni zvýšenému riziku hypersenzitivitních reakcí a pomalidomid jim nemá být podáván. Při výskytu kožní vyrážky stupně 2–3 je třeba zvážit přerušení nebo ukončení léčby pomalidomidem. Léčba pomalidomidem musí být trvale ukončena při výskytu angioedému a anafylaktické reakce.

Závratě a zmatenost

Při užívání pomalidomidu byly hlášeny závratě a zmatenost. Pacienti se musí vyvarovat situací, kdy pro ně závratě nebo zmatenost mohou představovat problém, a nesmí bez předchozí konzultace s lékařem užívat jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat závratě nebo zmatenost.

Intersticiální plicní proces (*interstitial lung disease*, ILD)

Při léčbě pomalidomidem byly pozorovány případy ILD a souvisejících onemocnění, včetně pneumonitidy. Pacienti s akutním nástupem nebo s nevysvětleným náhlým zhoršením plicních příznaků mají být pečlivě vyšetřeni, aby se vyloučilo ILD. Pomalidomid má být do doby vyšetření těchto příznaků vysazen a pokud se ILD potvrdí, má být zahájena vhodná terapie. Podávání pomalidomidu lze obnovit pouze po důkladném vyhodnocení přínosů a rizik.

Poruchy funkce jater

U pacientů léčených pomalidomidem bylo pozorováno významné zvýšení hladin alaninaminotransferázy a bilirubinu (viz bod 4.8). Vyskytly se také případy hepatitidy, které vedly k ukončení léčby pomalidomidem. Po dobu prvních 6 měsíců léčby pomalidomidem a dále podle klinické indikace se doporučuje pravidelné sledování jaterních funkcí.

Infekce

U pacientů, kteří byli v minulosti infikováni virem hepatitidy B (HBV), léčených pomalidomidem v kombinaci s dexamethasonem, byla vzácně hlášena reaktivace hepatitidy B. Některé z těchto případů progredovaly do akutního selhání jater, což vedlo k ukončení léčby pomalidomidem. Před zahájením léčby pomalidomidem se mají provést testy na stanovení viru hepatitidy B. U pacientů pozitivních na infekci HBV se doporučuje konzultace s lékařem specializovaným na léčbu hepatitidy B. Při použití kombinace pomalidomidu s dexamethasonem u pacientů, kteří byli v minulosti infikováni HBV, včetně pacientů, kteří jsou anti-HBc pozitivní, ale HBsAg negativní, je třeba postupovat s opatrností. Tyto pacienty je nutné v průběhu celé léčby pečlivě sledovat kvůli výskytu známek a příznaků aktivní infekce HBV.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

Při užívání pomalidomidu byly hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie, včetně fatálních případů. PML byla hlášena v rozmezí od několika měsíců do několika let od zahájení léčby pomalidomidem. Případy byly obecně hlášeny u pacientů, kteří souběžně užívali dexamethason nebo podstoupili předchozí jinou imunosupresivní chemoterapii. Lékaři mají pacienty pravidelně sledovat a u pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými příznaky, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo příznaky mají při diferenciální diagnostice zvažovat i PML. Pacientům se také doporučuje, aby svého partnera nebo pečovatele o léčbě informovali, protože mohou zaznamenat příznaky, které si pacient neuvědomuje.

Hodnocení z hlediska PML se má opírat o neurologické vyšetření, vyšetření mozku magnetickou rezonancí a analýzu mozkomíšního moku na DNA JC viru polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) nebo biopsii mozku s testováním na JC virus. Negativní výsledek PCR na JC virus ovšem PML nevylučuje. Pokud nelze stanovit jinou diagnózu, může být nutné další sledování a vyhodnocování.

V případě podezření na PML musí být další léčba přerušena, dokud se PML nevyloučí. Pokud se PML

potvrdí, podávání pomalidomidu musí být trvale ukončeno.

Pomocné látky se známým účinkem

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Isomalt

Přípravek Pomalidomide Krka obsahuje isomalt. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek pomalidomidu na jiné léčivé přípravky

Nepředpokládá se, že by pomalidomid způsoboval klinicky relevantní farmakokinetické interakce v důsledku inhibice nebo indukce izoenzymu P450 nebo inhibice transportérů, pokud je podáván současně se substráty těchto enzymů nebo transportérů. Potenciál k takovým interakcím, včetně potenciálního dopadu pomalidomidu na farmakokinetiku kombinované perorální antikoncepce, nebyl klinicky hodnocen (viz bod 4.4 Teratogenita).

Účinek jiných léčivých přípravků na pomalidomid

Pomalidomid je částečně metabolizován enzymy CYP1A2 a CYP3A4/5. Je také substrát P-glykoproteinu. Současné podávání pomalidomidu s ketokonazolem, silným inhibitorem CYP3A4/5 a P-glykoproteinu, nebo karbamazepinem, silným induktorem CYP3A4/5, nemá žádný klinicky relevantní účinek na expozici pomalidomidu. Současné podávání pomalidomidu s fluvoxaminem, silným inhibitorem CYP1A2, za přítomnosti ketokonazolu zvýšilo průměrnou expozici pomalidomidu o 107 % při 90% intervalu spolehlivosti [91 % až 124 %] v porovnání s kombinací pomalidomidu a ketokonazolu. Ve druhé studii, která hodnotila příspěvek samotného inhibitoru CYP1A2 ke změnám metabolismu, zvýšilo současné podávání samotného fluvoxaminu s pomalidomidem průměrnou expozici pomalidomidu o 125 % při 90% intervalu spolehlivosti [98 % až 157 %] v porovnání se samotným pomalidomidem. Jestliže jsou s pomalidomidem současně podávány silné inhibitory CYP1A2 (např. ciprofloxacin, enoxacin a fluvoxamin), snižte dávku pomalidomidu o 50 %.

Dexamethason

Současné podávání opakovaných dávek až 4 mg pomalidomidu s 20 mg až 40 mg dexamethasonu (slabý až středně silný induktor několika enzymů CYP, včetně CYP3A) pacientům s mnohočetným myelomem nemělo žádný účinek na farmakokinetiku pomalidomidu v porovnání s pomalidomidem podávaným v monoterapii.

Účinky dexamethasonu na warfarin nejsou známy. Během léčby se doporučuje pečlivě sledovat hladinu warfarinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět / antikoncepce u mužů a žen

Ženy, které mohou otěhotnět, musí používat účinnou metodu antikoncepce. Pokud žena léčená pomalidomidem otěhotní, musí být léčba zastavena a pacientka odeslána ke specializovanému lékaři nebo zkušenému teratologovi, aby posoudil riziko a navrhl doporučení. Pokud otěhotní partnerka pacienta (muže) léčeného pomalidomidem, doporučuje se tuto partnerku odeslat ke specializovanému lékaři nebo zkušenému teratologovi, aby posoudil riziko a poskytl doporučení. Pomalidomid je u člověka přítomen ve spermatu. Z preventivních důvodů musí všichni pacienti (muži) užívající

pomalidomid používat kondom po celou dobu léčby, během jejího přerušení a 7 dní po ukončení léčby, pokud je jejich partnerka těhotná nebo pokud u ní nelze možnost otěhotnění vyloučit a zároveň pokud nepoužívá žádnou antikoncepci (viz body 4.3 a 4.4).

Těhotenství

U člověka lze očekávat teratogenní účinek pomalidomidu. Pomalidomid je v těhotenství a u žen ve fertilním věku kontraindikován, vyjma případů, kdy jsou splněny všechny podmínky prevence početí (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení

Není známo, zda se pomalidomid vylučuje do lidského mateřského mléka. Pomalidomid byl po podání laktujícím samicím potkanů zjištěn v jejich mateřském mléce. Vzhledem k potenciálu k nežádoucím účinkům pomalidomidu u kojených dětí je nutné rozhodnout, zda přerušit kojení nebo zda ukončit podávání léčivého přípravku matce, přičemž je třeba vzít v úvahu výhody kojení pro dítě a výhody léčby pro ženu.

Fertilita

Bylo zjištěno, že u zvířat má pomalidomid negativní dopad na fertilitu a vykazuje teratogenní účinky. Pomalidomid po podání březím samicím králíka prostupoval placentou a byl detekován v krvi plodu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pomalidomid má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při užívání pomalidomidu byly hlášeny únava, snížený stupeň vědomí, zmatenost a závrať. Při výskytu těchto příznaků mají být pacienti poučeni, aby po dobu léčby pomalidomidem neřídili vozidla, neobsluhovali stroje a nevykonávali nebezpečné činnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Pomalidomid v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

Nejčastěji hlášenými nežádoucími poruchami krve a lymfatického systému byly neutropenie (54,0 %), trombocytopenie (39,9 %) a anémie (32,0 %). Další nejčastěji hlášené nežádoucí účinky zahrnovaly periferní senzickou neuropatii (48,2 %), únavu (38,8 %), průjem (38,1 %), zácpu (38,1 %) a periferní edém (36,3 %). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky 3. a 4. stupně byly poruchy krve a lymfatického systému zahrnující neutropenii (47,1 %), trombocytopenii (28,1 %) a anémii (15,1 %). Nejčastěji hlášeným závažným nežádoucím účinkem byla pneumonie (12,2 %). Další hlášené závažné nežádoucí účinky zahrnovaly pyrexii (4,3 %), infekci dolních cest dýchacích (3,6 %), chřipku (3,6 %), plicní embolii (3,2 %), fibrilaci síní (3,2 %) a akutní poškození ledvin (2,9 %).

Pomalidomid v kombinaci s dexamethasonem

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly poruchy krve a lymfatického systému zahrnující anémii (45,7 %), neutropenii (45,3 %) a trombocytopenii (27 %); celkové poruchy a reakce v místě aplikace zahrnující únavu (28,3 %), pyrexii (21 %) a periferní edém (13 %); a infekce a infestace zahrnující pneumonii (10,7 %). Periferní neuropatie byla hlášena u 12,3 % pacientů a žilní embolické nebo trombotické příhody (VTE) byly hlášeny u 3,3 % pacientů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky 3. a 4. stupně byly poruchy krve a lymfatického systému zahrnující neutropenii (41,7 %), anémii (27 %) a trombocytopenii (20,7 %); infekce a infestace zahrnující pneumonii (9 %); a celkové poruchy a reakce v místě aplikace zahrnující únavu (4,7 %), pyrexii (3 %) a periferní edém (1,3 %). Nejčastěji hlášeným závažným nežádoucím účinkem byla pneumonie (9,3 %). Další hlášené závažné nežádoucí účinky zahrnovaly febrilní neutropenii (4,0 %), neutropenii (2,0 %), trombocytopenii (1,7 %) a VTE (1,7 %).

Nežádoucí účinky se vyskytovaly častěji v prvních 2 cyklech léčby pomalidomidem.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených pomalidomidem v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem, pomalidomidem v kombinaci s dexamethasonem a ze sledování po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v tabulce 7 a seřazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti veškerých nežádoucích účinků a nežádoucích účinků 3. a 4. stupně.

Četnosti výskytu jsou definovány v souladu s platnými pokyny takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a není známo (frekvenci nelze určit).

Tabulka 7. Nežádoucí účinky hlášené v klinických hodnoceních a po uvedení přípravku na trh

Kombinace léčby	Pomalidomid/ bortezomib/dexamethason		Pomalidomid/ dexamethason	
Třídy orgánových systémů/Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky	Nežádoucí účinky 3.–4. stupně	Všechny nežádoucí účinky	Nežádoucí účinky 3.–4. stupně
Infekce a infestace				
Pneumonie	Velmi časté	Velmi časté	-	-
Pneumonie (bakteriální, virové a mykotické infekce, včetně oportunních infekcí)	-	-	Velmi časté	Časté
Bronchitida	Velmi časté	Časté	Časté	Méně časté
Infekce horních cest dýchacích	Velmi časté	Časté	Časté	Časté
Virová infekce horních cest dýchacích	Velmi časté	-	-	-
Sepse	Časté	Časté	-	-
Septický šok	Časté	Časté	-	-
Neutropenická seps	-	-	Časté	Časté
Kolitida způsobená <i>Clostridium difficile</i>	Časté	Časté	-	-
Bronchopneumonie	-	-	Časté	Časté
Infekce dýchacích cest	Časté	Časté	Časté	Časté
Infekce dolních cest dýchacích	Časté	Časté	-	-
Plicní infekce	Časté	Méně časté	-	-
Chřipka	Velmi časté	Časté	-	-
Bronchiolitida	Časté	Časté	-	-
Infekce močových cest	Velmi časté	Časté	-	-
Nasopharyngitida	-	-	Časté	-

Herpes zoster	-	-	Časté	Méně časté
Reaktivace hepatitidy B	-	-	Není známo*	Není známo*
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)				
Bazocelulární karcinom	Časté	Méně časté	-	-
Bazocelulární karcinom kůže	-	-	Méně časté	Méně časté
Spinocelulární karcinom kůže	-	-	Méně časté	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému				
Neutropenie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Trombocytopenie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Leukopenie	Velmi časté	Časté	Velmi časté	Časté
Anémie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Febrilní neutropenie	Časté	Časté	Časté	Časté
Lymfopenie	Časté	Časté	-	-
Pancytopenie	-	-	Časté*	Časté*
Poruchy imunitního systému				
Angioedém	-	-	Časté*	Méně časté*
Kopřivka	-	-	Časté*	Méně časté*
Anafylaktická reakce	Není známo*	Není známo*	-	-
Rejekce transplantovaného solidního orgánu	Není známo*	-	-	-
Endokrinní poruchy				
Hypotyreóza	Méně časté*	-	-	-
Poruchy metabolismu a výživy				
Hypokalemie	Velmi časté	Časté	-	-
Hyperglykemie	Velmi časté	Časté	-	-
Hypomagnesemie	Časté	Časté	-	-
Hypokalcemie	Časté	Časté	-	-
Hypofosfatemie	Časté	Časté	-	-
Hyperkalemie	Časté	Časté	Časté	Časté
Hyperkalcemie	Časté	Časté	-	-
Hyponatremie	-	-	Časté	Časté
Snížení chuti k jídlu	-	-	Velmi časté	Méně časté

Hyperurikemie	-	-	Časté*	Časté*
Syndrom nádorového rozpadu	-	-	Méně časté*	Méně časté*
Psychiatrické poruchy				
Insomnie	Velmi časté	Časté	-	-
Deprese	Časté	Časté	-	-
Stav zmatenosti	-	-	Časté	Časté
Poruchy nervového systému				
Periferní senzorická neuropatie	Velmi časté	Časté	Časté	Méně časté
Závratě	Velmi časté	Méně časté	Časté	Méně časté
Třes	Velmi časté	Méně časté	Časté	Méně časté
Synkopa	Časté	Časté	-	-
Periferní senzomotorická neuropatie	Časté	Časté	-	-
Parestezie	Časté	-	-	-
Dysgeuzie	Časté	-	-	-
Snížený stupeň vědomí	-	-	Časté	Časté
Intrakraniální krvácení	-	-	Časté*	Méně časté*
Cerebrovaskulární příhoda	-	-	Méně časté*	Méně časté*
Poruchy oka				
Katarakta	Časté	Časté	-	-
Poruchy ucha a labyrintu				
Vertigo	-	-	Časté	Časté
Srdeční poruchy				
Fibrilace síní	Velmi časté	Časté	Časté*	Časté*
Srdeční selhání	-	-	Časté*	Časté*
Infarkt myokardu	-	-	Časté*	Méně časté*
Cévní poruchy				
Hluboká žilní trombóza	Časté	Méně časté	Časté	Méně časté
Hypotenze	Časté	Časté	-	-
Hypertenze	Časté	Časté	-	-

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
Dyspnoe	Velmi časté	Časté	Velmi časté	Časté
Kašel	Velmi časté	-	Velmi časté	Méně časté
Plicní embolie	Časté	Časté	Časté	Méně časté
Epistaxe	-	-	Časté*	Méně časté*
Intersticiální plicní proces	-	-	Časté*	Méně časté*
Gastrointestinální poruchy				
Průjem	Velmi časté	Časté	Velmi časté	Časté
Zvracení	Velmi časté	Časté	Časté	Časté
Nauzea	Velmi časté	Méně časté	Velmi časté	Méně časté
Zácpa	Velmi časté	Časté	Velmi časté	Časté
Abdominální bolest	Velmi časté	Časté	-	-
Bolest v horní části břicha	Časté	Méně časté	-	-
Stomatitida	Časté	Méně časté	-	-
Sucho v ústech	Časté	-	-	-
Břišní distenze	Časté	Méně časté	-	-
Gastrointestinální krvácení	-	-	Časté	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest				
Hyperbilirubinemie	-	-	Méně časté	Méně časté
Hepatitida	-	-	Méně časté*	-
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
Vyrážka	Velmi časté	Časté	Časté	Časté
Svědění	-	-	Časté	-
Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky	-	-	Není známo*	Není známo*
Toxická epidermální nekrolýza	-	-	Není známo*	Není známo*
Stevensův-Johnsonův syndrom	-	-	Není známo*	Není známo*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				
Svalová slabost	Velmi časté	Časté	-	-
Bolest zad	Velmi časté	Časté	-	-

Bolest kostí	Časté	Méně časté	Velmi časté	Časté
Svalové křeče	Velmi časté	-	Velmi časté	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest				
Akutní poškození ledvin	Časté	Časté	-	-
Chronické poškození ledvin	Časté	Časté	-	-
Retence moči	Časté	Časté	Časté	Méně časté
Renální selhání	-	-	Časté	Časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu				
Bolest v oblasti pánve			Časté	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
Únava	Velmi časté	Časté	Velmi časté	Časté
Pyrexie	Velmi časté	Časté	Velmi časté	Časté
Periferní edém	Velmi časté	Časté	Velmi časté	Časté
Bolest na hrudi jiného než kardiálního původu	Časté	Časté	-	-
Edém	Časté	Časté	-	-
Vyšetření				
Zvýšená hladina alaninaminotransferázy	Časté	Časté	Časté	Časté
Snížení tělesné hmotnosti	Časté	Časté	-	-
Snížení počtu neutrofilů	-	-	Časté	Časté
Snížení počtu leukocytů	-	-	Časté	Časté
Snížení počtu trombocytů	-	-	Časté	Časté
Zvýšená hladina kyseliny močové v krvi	-	-	Časté*	Méně časté*
Poranění, otravy a procedurální komplikace				
Pád	Časté	Časté	-	-

*Hlášeno během používání po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Četnosti uvedené v této části vycházejí z klinických studií u pacientů léčených pomalidomidem v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem (Pom+Btz+Dex) nebo s dexamethasonem (Pom+Dex).

Teratogenita

Pomalidomid je strukturálně podobný thalidomidu. Thalidomid je známá teratogenní léčivá látka pro člověka, která způsobuje těžké a život ohrožující vrozené vady. Pomalidomid vykazoval teratogenní účinky jak u potkanů, tak i u králíků, pokud byl podáván v období hlavní organogeneze (viz body 4.6 a

5.3). Pokud je pomalidomid užíván během těhotenství, očekávají se u člověka teratogenní účinky pomalidomidu (viz bod 4.4).

Neutropenie a trombocytopenie

Neutropenie se vyskytla až u 54,0 % (Pom+Btz+Dex) pacientů (47,1 % (Pom+Btz+Dex) 3. nebo 4. stupně). Neutropenie vedla k ukončení léčby pomalidomidem u 0,7 % pacientů a byla zřídka závažná.

Febrilní neuropatie (FN) byla hlášena u 3,2 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a 6,7 % (Pom+Dex) pacientů a u 1,8 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a 4,0 % (Pom+Dex) pacientů měla závažný charakter (viz body 4.2 a 4.4).

Trombocytopenie se vyskytla u 39,9 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a 27,0 % (Pom+Dex) pacientů. Trombocytopenie byla 3. nebo 4. stupně u 28,1 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a 20,7 % (Pom+Dex) pacientů, vedla k ukončení léčby pomalidomidem u 0,7 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a 0,7 % (Pom+Dex) pacientů a měla závažný charakter u 0,7 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a 1,7 % (Pom+Dex) pacientů (viz body 4.2 a 4.4).

Neutropenie a trombocytopenie se častěji objevovaly během prvních 2 cyklů léčby pomalidomidem jak v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem, tak v kombinaci s dexamethasonem.

Infekce

Infekce byla nejčastější nehematologickou toxicitou.

Infekce se vyskytla u 83,1 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a 55,0 % (Pom+Dex) pacientů (u 34,9 % (Pom+Btz+Dex) a 24,0 % (Pom+Dex) byla 3. nebo 4. stupně). Nejčastěji se vyskytujícími infekcemi byly infekce horních cest dýchacích a pneumonie. Fatální infekce (5. stupně) se vyskytly u 4,0 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a 2,7 % (Pom+Dex) pacientů. Infekce vedly k ukončení léčby pomalidomidem u 3,6 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a 2,0 % (Pom+Dex) pacientů.

Tromboembolické příhody

Pro všechny pacienty v klinických studiích bylo povinné profylaktické podávání kyseliny acetylsalicylové (a dalších antikoagulancií u pacientů s vysokým rizikem). Doporučuje se antikoagulační léčba, pokud není kontraindikována (viz bod 4.4).

Žilní tromboembolické příhody (*venous thromboembolic events*, VTE) se vyskytly u 12,2 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a 3,3 % (Pom+Dex) pacientů (u 5,8 % (Pom+Btz+Dex) a 1,3 % (Pom+Dex) byly 3. nebo 4. stupně). VTE byla hlášena jako závažná u 4,7 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a 1,7 % (Pom+Dex) pacientů, nebyly hlášeny žádné fatální reakce a až u 2,2 % (Pom+Btz+Dex) pacientů byla VTE spojena s ukončením léčby pomalidomidem.

Periferní neuropatie – pomalidomid v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

Pacienti s probíhající periferní neuropatií ≥ 2 . stupně s bolestí v průběhu 14 dní před randomizací byli z klinických studií vyloučeni. Periferní neuropatie se vyskytla u 55,4 % pacientů (10,8 % 3. stupně, 0,7 % 4. stupně). Míra výskytu upravená vzhledem k expozici byla mezi léčebnými skupinami srovnatelná. Přibližně 30 % pacientů, u kterých se periferní neuropatie vyskytla, mělo v anamnéze neuropatii na začátku studie. Periferní neuropatie vedla k ukončení léčby bortezomibem přibližně u 14,4 % pacientů, pomalidomidem u 1,8 % a dexamethasonem u 1,8 % pacientů léčených Pom+Btz+Dex a 8,9 % pacientů léčených Btz+Dex.

Periferní neuropatie – pomalidomid v kombinaci s dexamethasonem

Pacienti s probíhající periferní neuropatií ≥ 2 . stupně byli z klinických studií vyloučeni. Periferní neuropatie se vyskytla u 12,3 % pacientů (1,0 % 3. nebo 4. stupně). Žádný z případů periferní neuropatie nebyl hlášen jako závažný a u 0,3 % pacientů vedla periferní neuropatie k ukončení léčby (viz bod 4.4).

Krvácení

Při léčbě pomalidomidem byly zejména u pacientů s rizikovými faktory, např. se současně podávanými léčivými přípravky, které zvyšují náchylnost ke krvácení, hlášeny hemoragické poruchy. Hemoragické příhody zahrnovaly epistaxi, intrakraniální krvácení a gastrointestinální krvácení.

Alergické reakce a závažné kožní reakce

Při používání pomalidomidu byly hlášeny případy angioedému, anafylaktické reakce a závažných kožních reakcí včetně SJS, TEN a DRESS. Pacientům s těžkou vyrážkou spojenou s léčbou lenalidomidem nebo thalidomidem v anamnéze se nemá pomalidomid podávat (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky hlášené u pediatrických pacientů (ve věku 4 až 18 let) s rekurentními nebo progresivními nádory mozku byly konzistentní se známým bezpečnostním profilem pomalidomidu u dospělých pacientů (viz bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Při hodnocení pomalidomidu v dávkách 50 mg podávaných v jediné dávce zdravým dobrovolníkům nebyly hlášeny závažné nežádoucí účinky v důsledku předávkování. Při opakovaném podávání dávek až 10 mg jednou denně pacientům s mnohočetným myelomem nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí reakce v důsledku předávkování. Toxicitou limitující dávkou byla myelosuprese. Studie zjistily, že pomalidomid lze odstranit hemodialýzou.

V případě předávkování se doporučuje poskytnutí symptomatické péče.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, jiná imunosupresiva. ATC kód: L04AX06

Mechanismus účinku

Pomalidomid má přímý tumoricidní účinek na myelom, imunomodulační účinky a inhibuje podporu stromálních buněk pro růst nádorových buněk mnohočetného myelomu. Konkrétně pomalidomid inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu hematopoetických nádorových buněk. Pomalidomid rovněž inhibuje proliferaci buněčných linií mnohočetného myelomu rezistentních vůči lenalidomidu a v kombinaci s dexamethasonem působí jak na buněčné linie odpovídající na lenalidomid, tak i na ty, které jsou vůči lenalidomidu rezistentní, a indukuje apoptózu nádorových buněk. Pomalidomid zvyšuje imunitu zprostředkovanou T buňkami a přirozenými zabíječi (NK, *natural killer*) a inhibuje tvorbu prozánětlivých cytokinů (např. TNF- α a IL-6) monocytů.

Pomalidomid také inhibuje angiogenezi blokováním migrace a adheze endotelových buněk.

Pomalidomid se váže přímo na protein cereblon (CRBN), který je součástí komplexu ligázy E3, který obsahuje protein DDB1 (*DNA damage-binding protein 1*) rozpoznávající poškozenou deoxyribonukleovou kyselinu (DNA), CUL4 (*cullin 4*) a Roc1 (*regulator of cullins-1*), a dokáže inhibovat autoubikvitinaci CRBN v rámci komplexu. E3 ubikvitin ligázy jsou zodpovědné za polyubikvitinaci různých substrátových proteinů, čímž lze částečně vysvětlit pleiotropní efekt v buňkách pozorovaný při léčbě pomalidomidem.

Substrátové proteiny Aiolos a Ikaros se za přítomnosti pomalidomidu *in vitro* stávají cílem ubikvitinace

a následné degradace, která vede k přímým cytotoxickým a imunomodulačním účinkům. *In vivo* vedla léčba pomalidomidem ke snížení hladin proteinu Ikaros u pacientů s relabujícím, vůči lenalidomidu refrakterním mnohočetným myelomem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pomalidomid v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

Účinnost a bezpečnost pomalidomidu v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem v nízkých dávkách (Pom+Btz+LD-Dex) byly srovnávány s bortezomibem a dexamethasonem v nízkých dávkách (Btz+LD-Dex) v multicentrické, randomizované, otevřené studii fáze III (CC-4047-MM-007) u dříve léčených dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali nejméně jedno předchozí léčebné schéma, zahrnující lenalidomid, a u nichž po poslední léčbě došlo k progresi onemocnění. Do studie bylo zařazeno celkem 559 pacientů, kteří byli randomizováni: 281 do skupiny Pom+Btz+LD-Dex a 278 do skupiny Btz+LD-Dex. Celkem 54 % pacientů byli muži, s mediánem věku v celkové populaci 68 let (min. 27 let, max. 89 let). Přibližně 70 % pacientů bylo refrakterních vůči lenalidomidu (71,2 % ve skupině Pom+Btz+LD-Dex; 68,7 % ve skupině Btz+LD-Dex). Přibližně 40 % pacientů bylo v 1. relapsu a přibližně 73 % pacientům byl při předchozí léčbě podáván bortezomib.

Pacienti v ramenu Pom+Btz+LD-Dex dostávali 4 mg pomalidomidu perorálně 1. až 14. den každého 21denního cyklu. Bortezomib (1,3 mg/m²/dávku) byl pacientům podáván v obou ramenech 1., 4., 8. a 11. den 21denního cyklu v průběhu 1. až 8. cyklu a 1. a 8. den 21denního cyklu v průběhu 9. cyklu a následujících cyklech. Dexamethason v nízkých dávkách (20 mg/den [věk ≤ 75 let] nebo 10 mg/den [věk > 75 let]) byl podáván pacientům v obou ramenech 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. den 21denního cyklu v průběhu 1. až 8. cyklu a 1., 2., 8. a 9. den každého následujícího 21denního cyklu od 9. cyklu dál. Dávky se snižovaly a léčba se dočasně přerušovala nebo pozastavovala podle potřeby za účelem zvládnutí toxicity (viz bod 4.2).

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu (*progression free survival*, PFS) posuzované nezávislou komisí IRAC (*Independent Response Adjudication Committee*) podle kritérií IMWG (*International Myeloma Working Group* – Mezinárodní pracovní skupina zabývající se mnohočetným myelomem) za použití populace s léčebným záměrem (*intent to treat*, ITT). Po mediánu doby následného sledování v délce 15,9 měsíců činil medián doby PFS ve skupině Pom+Btz+LD-Dex 11,20 měsíců (95% IS: 9,66; 13,73). Ve skupině Btz+LD-Dex činil medián doby PFS 7,1 měsíců (95% IS: 5,88; 8,48).

Přehled všech celkových údajů týkajících se účinnosti je uveden v tabulce 8. Datum ukončení sběru údajů je 26. října 2017. Kaplanova-Meierova křivka parametru PFS v populaci ITT je znázorněna na obrázku 1.

Tabulka 8. Přehled celkových údajů týkajících se účinnosti

	Pom+Btz+LD-Dex (n = 281)	Btz+LD-Dex (n = 278)
PFS (měsíce)		
Medián ^a doby (95% IS) ^b	11,20 (9,66, 13,73)	7,10 (5,88, 8,48)
HR ^c (95% IS), p-hodnota ^d	0,61 (0,49, 0,77), < 0,0001	
ORR, n (%)	82,2 %	50,0 %
sCR	9 (3,2)	2 (0,7)
CR	35 (12,5)	9 (3,2)
VGPR	104 (37,0)	40 (14,4)
PR	83 (29,5)	88 (31,7)

OR (95% IS) ^c , p-hodnota ^f	5,02 (3,35, 7,52), < 0,001	
DoR (měsíce)		
Medián ^a doby (95% IS) ^b	13,7 (10,94, 18,10)	10,94 (8,11, 14,78)
HR ^c (95% IS)	0,76 (0,56, 1,02)	

Btz = bortezomib; IS = interval spolehlivosti; CR = kompletní odpověď (*complete response*); DoR = přetrvávání odpovědi (*duration of response*); HR = poměr rizik (*hazard ratio*); LD-Dex = dexamethason v nízkých dávkách (*low-dose dexamethasone*); OR = poměr šancí (*odds ratio*); ORR = výskyt celkové odpovědi (*overall response rate*); PFS = přežití bez progresu (*progression free survival*); POM = pomalidomid; PR = parciální odpověď (*partial response*); sCR = striktně kompletní odpověď (*stringent complete response*); VGPR = velmi dobrá parciální odpověď (*very good partial response*).

^a Medián podle Kaplanova-Meierova odhadu.

^b 95% interval spolehlivosti mediánu.

^c Vychází z Coxova modelu poměrných rizik.

^d p-hodnota vychází ze stratifikovaného log-rank testu.

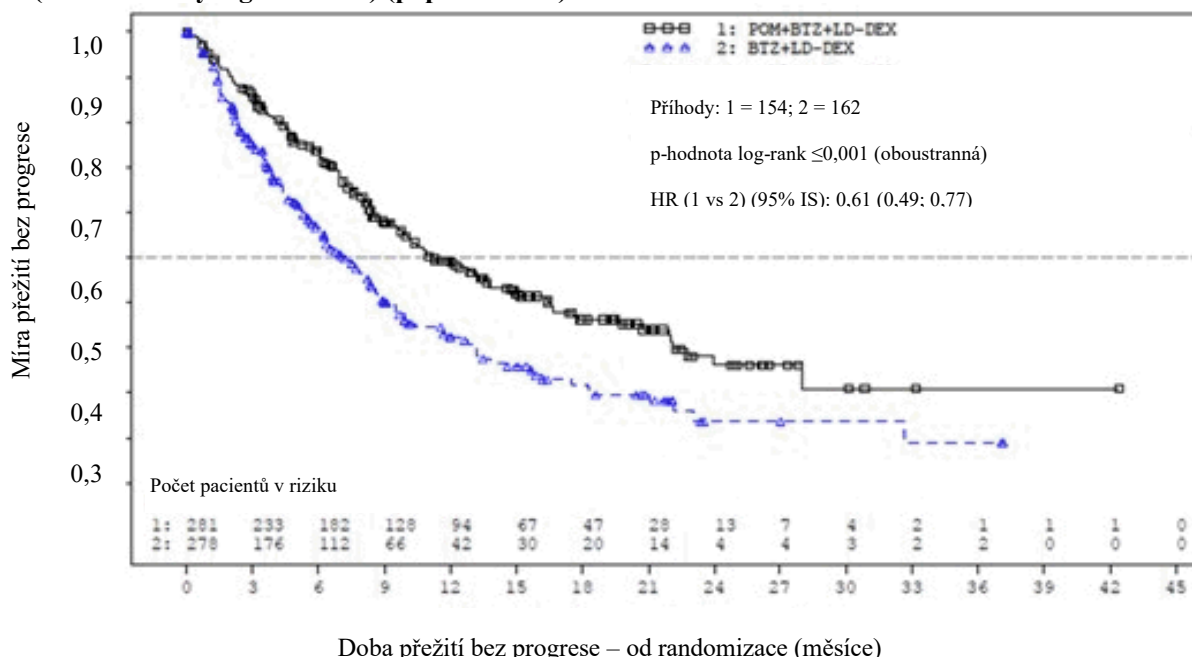
^e Poměr šancí je pro Pom+Btz+LD-Dex: Btz+LD-Dex

^f p-hodnota vychází z CMH testu stratifikovaného podle věku (≤ 75 let vs. > 75 let), předchozích antimyelomových schémata (1 vs. >1) a beta-2 mikroglobulinu při screeningu ($< 3,5$ mg/l versus $\geq 3,5$ mg/l; $\leq 5,5$ mg/l versus $> 5,5$ mg/l).

Medián doby léčby byl 8,8 měsíců (12 léčebných cyklů) v ramenu Pom+Btz+LD-Dex a 4,9 měsíců (7 léčebných cyklů) v ramenu Btz+LD-Dex.

Výhoda PFS byla výraznější u pacientů, kteří byli dříve léčeni pouze jednou linií terapie. U pacientů, kterým byla podána 1 předchozí antimyelomová linie, byl v ramenu Pom+Btz+LD-Dex medián doby PFS 20,73 měsíců (95% IS: 15,11; 27,99) a v ramenu Btz+LD-Dex 11,63 měsíců (95% IS: 7,52; 15,74). Při léčbě Pom+Btz+LD-Dex bylo pozorováno 46% snížení rizika (HR = 0,54; 95% IS: 0,36; 0,82).

Obrázek 1. Přežití bez progresu dle hodnocení odpovědi komisí IRAC podle kritérií IMWG (stratifikovaný log-rank test) (populace ITT)



Ukončení sběru údajů: 26. října 2017

Podle finální analýzy celkového přežití (OS) při ukončení sběru údajů k 13. květnu 2022 (medián doby následného sledování 64,5 měsíce) byl medián času OS z odhadů Kaplan-Meiera 35,6 měsíce pro rameno Pom+Btz+LD-Dex a 31,6 měsíce pro rameno Btz+LD-Dex; HR = 0,94, 95% IS: -0,77; 1,15, s celkovým výskytem příhod 70,0 %. Analýza OS nebyla upravena s ohledem na následné terapie.

Pomalidomid v kombinaci s dexamethasonem

Účinnost a bezpečnost pomalidomidu v kombinaci s dexamethasonem byla hodnocena v multicentrické,

randomizované, otevřené studii fáze III (CC-4047-MM-03), v níž byla léčba pomalidomidem v kombinaci s nízkými dávkami dexamethasonu (Pom+LD-Dex) porovnávána s vysokými dávkami dexamethasonu samotného (HD-Dex). Do studie byli zařazeni dříve léčení dospělí pacienti s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali nejméně dvě předchozí léčebná schémata, včetně lenalidomidu i bortezomibu, a u nichž při poslední léčbě došlo k progresi onemocnění. Do studie bylo zařazeno celkem 455 pacientů: 302 pacientů v ramenu Pom+LD-Dex a 153 pacientů v ramenu HD-Dex. Většina pacientů byla mužského pohlaví (59 %) a běloši (79 %); medián věku v celkové populaci činil 64 let (min. 35 let, max. 87 let).

Pacienti ve skupině Pom+LD-Dex dostávali 4 mg pomalidomidu perorálně 1.–21. den každého 28denního cyklu. LD-Dex (40 mg) byl podáván jednou denně 1., 8., 15. a 22. den 28denního cyklu. Ve skupině HD-Dex byl dexamethason (40 mg) podáván jednou denně 1.–4., 9.–12. a 17.–20. den každého 28denního cyklu. Pacienti ve věku > 75 let zahajovali léčbu 20 mg dexamethasonu. Léčba pacientů pokračovala až do progresu onemocnění.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu podle kritérií IMWG. V populaci s léčebným záměrem (ITT) činil medián doby PFS po hodnocení IRAC na základě kritérií IMWG 15,7 týdne (95% IS: 13,0; 20,1) v ramenu Pom+LD-Dex a vypočtený výskyt přežití bez příhod po dobu 26 týdnů byl 35,99 % ($\pm$ 3,46 %). V ramenu HD-Dex byl medián doby PFS 8,0 týdne (95% IS: 7,0; 9,0) a vypočtený výskyt přežití bez příhod po dobu 26 týdnů byl 12,15 % ($\pm$ 3,63 %).

Parametr PFS byl hodnocen v několika relevantních podskupinách: podle pohlaví, rasy, stavu ECOG, stratifikačních faktorů (věk, populace s onemocněním, předchozí léčby myelomu [2, > 2]), vybraných prognosticky významných parametrů (vstupní hladina beta-2 mikroglobulinu, vstupní hladiny albuminu, vstupní porucha funkce ledvin a cytogenetické riziko) a expozice a refrakterita k předchozím léčbám myelomu. Bez ohledu na hodnocené podskupiny byla hodnota PFS celkově konzistentní s hodnotami pozorovanými v populaci ITT v obou léčebných skupinách.

Výsledky přežití bez progresu (PFS) v populaci ITT jsou shrnuty v tabulce 9. Kaplanova-Meierova křivka parametru PFS v populaci ITT je znázorněna na obrázku 2.

Tabulka 9. Doba přežití bez progresu dle hodnocení komisí IRAC na základě kritérií IMWG (stratifikovaný test log-rank) (populace ITT)

	Pom+LD-Dex (n=302)	HD-Dex (n=153)
Přežití bez progresu, n	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzorováno, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
S progresí/zemřelo, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Doba přežití bez progresu (týdny)		
Medián ^a	15,7	8,0
Oboustranný 95% IS ^b	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Poměr rizik (Pom+LD-Dex:HD-Dex) oboustranný 95% IS ^c	0,45 [0,35;0,59]	
P-hodnota oboustranného log-rank testu ^d	< 0,001	

Poznámka: IS = interval spolehlivosti; IRAC = Nezávislá revizní a posudková komise (*Independent Review Adjudication Committee*); NE = nelze určit.

^a Medián podle Kaplanova-Meierova odhadu.

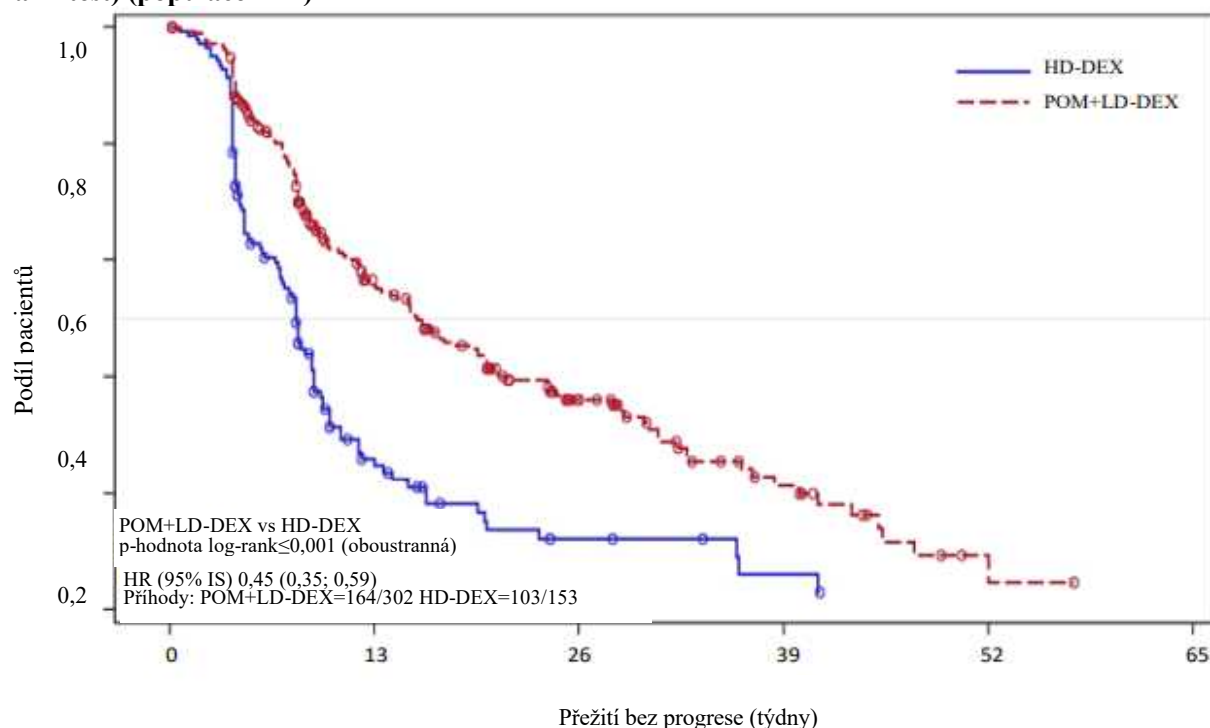
^b 95% interval spolehlivosti mediánu doby přežití bez progresu.

^c Vychází z Coxova modelu poměrných rizik porovnávajícího rizikové funkce spojené s léčebnými skupinami, stratifikovaných podle věku ($\leq$ 75 let vs. > 75 let), populace s onemocněním (refrakterní jak k lenalidomidu, tak i bortezomibu vs. bez refrakterity k oběma léčivým látkám) a počet předchozích léčeb myelomu (= 2 vs. > 2).

^d p-hodnota vychází ze stratifikovaného log-rank testu se stejnými stratifikačními faktory jako u výše uvedeného Coxova modelu.

Ukončení sběru údajů ke dni: 7. září 2012

Obrázek 2. Přežití bez progresu dle hodnocení odpovědi komisí IRAC podle kritérií IMWG (stratifikovaný log-rank test) (populace ITT)



Ukončení sběru údajů ke dni: 7. září 2012

Hlavním sekundárním cílovým parametrem studie bylo celkové přežití. Celkem 226 (74,8 %) pacientů ve skupině Pom+LD-Dex a 95 (62,1 %) pacientů ve skupině HD-Dex přežilo ke dni ukončení sběru údajů (7. září 2012). Medián doby celkového přežití podle Kaplanova-Meierova odhadu nebyl ve skupině Pom+LD-Dex dosažen, lze však očekávat, že bude činit nejméně 48 týdnů, což je spodní hranice 95% IS. Medián doby celkového přežití ve skupině HD-Dex činil 34 týdnů (95% IS: 23,4; 39,9). Výskyt přežití po dobu 1 roku bez příhody byl 52,6 % ($\pm$ 5,72 %) ve skupině Pom+LD-Dex a 28,4 % ($\pm$ 7,51 %) ve skupině HD-Dex. Rozdíl mezi celkovým přežitím v obou léčebných skupinách byl statisticky významný ($p < 0,001$).

Výsledky celkového přežití v populaci ITT jsou shrnuty v tabulce 10. Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití v populaci ITT je znázorněna na obrázku 3.

Na základě výsledků obou cílových parametrů, přežití bez progresu a celkového přežití, doporučila komise monitorující údaje, která byla pro tuto studii ustavena, studii dokončit a pacienty ve skupině HD-Dex převést do skupiny Pom+LD-Dex.

Tabulka 10. Celkové přežití: populace ITT

	Statistika	Pom+LD-Dex (n=302)	HD-Dex (n=153)
	n	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzorováno	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Zemřelo	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Doba přežití (týdny)	Medián ^a	NE	34,0
	Oboustranný 95% IS ^b	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Poměr rizik (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [oboustranný 95% IS ^c]		0,53 [0,37; 0,74]	
P-hodnota oboustranného log-rank testu ^d		< 0,001	

Poznámka: IS = interval spolehlivosti; NE = nelze určit.

^a Medián podle Kaplanova-Meierova odhadu.

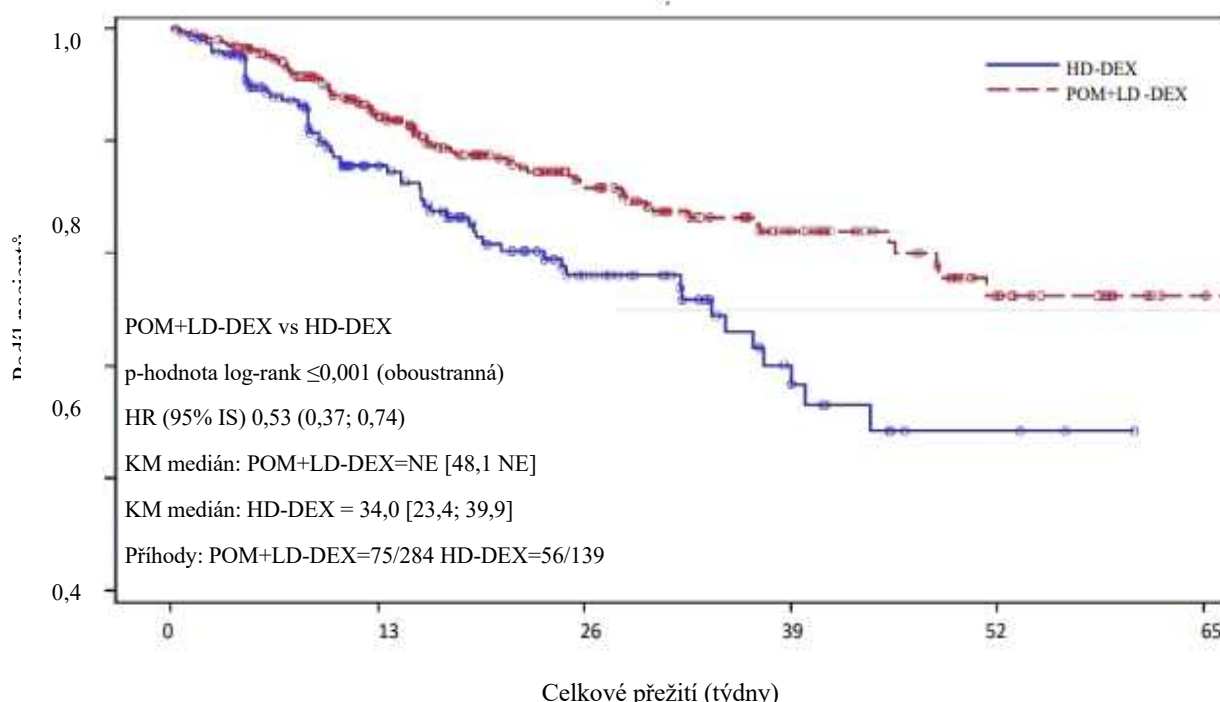
^b 95% interval spolehlivosti mediánu doby celkového přežití.

^c Vychází z Coxova modelu poměrných rizik porovnávajícího rizikové funkce spojené s léčebnými skupinami.

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

Ukončení sběru údajů ke dni: 7. září 2012

Obrázek 3. Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití (populace ITT)



Ukončení sběru údajů ke dni: 7. září 2012

Pediatrická populace

V otevřené studii fáze 1 s jedním ramenem se zvyšováním dávky byla maximální tolerovaná dávka (MTD) a/nebo doporučená dávka pomalidomu ve fázi 2 (RP2D) u pediatrických pacientů stanovena na 2,6 mg/m²/den podávaná perorálně 1. den až 21. den opakovaného 28denního cyklu.

Účinnost nebyla prokázána v multicentrické, otevřené, studii fáze 2 s paralelními skupinami provedené u 52 pediatrických pacientů léčených pomalidomidem ve věku 4 až 18 let s rekurentním nebo progresivním gliomem vysokého stupně, meduloblastomem, ependymomem nebo difúzním intrinsickým pontinním gliomem (DIPG) s primárním umístěním v centrálním nervovém systému (CNS).

Ve studii fáze 2 dosáhli dva pacienti ve skupině s gliomem vysokého stupně (n=19) odpovědi definované v protokolu; jeden z těchto pacientů dosáhl částečné odpovědi (PR) a druhý pacient dosáhl dlouhodobého stabilního onemocnění (SD), což mělo za následek objektivní odpověď (OR) a výskyt dlouhodobého SD 10,5 % (95% IS: 1,3; 33,1). Jeden pacient ve skupině s ependymomem (n=9) dosáhl dlouhodobého SD, což mělo za následek OR a výskyt dlouhodobého SD 11,1 % (95% IS: 0,3; 48,2). U žádného z hodnotitelných pacientů ve skupině s difúzním intrinsickým pontinním gliomem (DIPG) (n=9) ani ve skupině s meduloblastomem (n=9) nebyly pozorovány žádné potvrzené OR nebo dlouhodobé SD. Žádná ze 4 paralelních skupin hodnocených v této studii fáze 2 nesplnila primární cílový parametr objektivní odpovědi nebo dlouhodobě stabilní výskyt onemocnění.

Celkový bezpečnostní profil pomalidomidu u pediatrických pacientů odpovídal známému bezpečnostnímu profilu u dospělých. Farmakokinetické (PK) parametry byly hodnoceny v integrované PK analýze studií fáze 1 a fáze 2 a bylo zjištěno, že nemají žádnou významnou odchylku od těch, které byly pozorovány u dospělých pacientů (viz bod 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Pomalidomid dosahuje maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) za 2 až 3 hodiny a po perorálním podání jediné dávky je absorbováno nejméně 73 %. Systémová expozice (AUC) pomalidomidu se zvyšuje přibližně lineárně a úměrně dávce. Po podání několika dávek má pomalidomid akumulací poměr 27 až 31 % AUC.

Při současném podávání stravy s vysokým obsahem tuku a vysoce kalorické stravy dochází ke zpomalení absorpce a snížení průměrné plazmatické C_{max} přibližně o 27 %, ale účinek na celkovém rozsahu absorpce je s 8% poklesem průměrné AUC minimální. Pomalidomid lze tedy podávat bez ohledu na příjem potravy.

Distribuce

Průměrný zdánlivý distribuční objem (V_d/F) pomalidomidu je 62 až 138 l v ustáleném stavu. Pomalidomid je distribuován do spermatu zdravých jedinců v množství přibližně 67 % plazmatické koncentrace 4 hodiny po podání dávky (přibližně T_{max}) po 4 dnech dávkování 2 mg jednou denně. Vazba enantiomerů pomalidomidu na lidské plazmatické proteiny *in vitro* je v rozmezí 12 % až 44 % a není závislá na koncentraci.

Biotransformace

Pomalidomid je hlavní cirkulující složkou (přibližně 70 % plazmatické radioaktivity) *in vivo* u zdravých jedinců, kteří dostali jedinou perorální dávku [^{14}C]-pomalidomidu (2 mg). V plazmě nebyly zjištěny žádné metabolity v množství > 10 % vzhledem k základní nebo celkové radioaktivitě.

Převládající metabolickou cestou eliminace radioaktivity jsou hydroxylace s následnou glukuronidací nebo hydrolýza. *In vitro* bylo zjištěno, že CYP1A2 a CYP3A4 jsou primárními enzymy, které se podílejí na CYP zprostředkované hydroxylaci pomalidomidu, k níž v menší míře také přispívají CYP2C19 a CYP2D6. Pomalidomid je rovněž substrátem P-glykoproteinu *in vitro*. Současné podávání pomalidomidu s ketokonazolem, silným inhibitorem CYP3A4/5 a P-glykoproteinu, nebo karbamazepinem, silným induktorem CYP3A4/5, nemělo žádný klinicky relevantní účinek na expozici pomalidomidu. Současné podávání pomalidomidu s fluvoxaminem, silným inhibitorem CYP1A2, za přítomnosti ketokonazolu zvýšilo průměrnou expozici pomalidomidu o 107 % při 90% intervalu spolehlivosti [91 %; 124 %] v porovnání s kombinací pomalidomidu a ketokonazolu. Ve druhé studii, která hodnotila přispění samotného inhibitoru CYP1A2 ke změnám metabolismu, zvýšilo současné podávání samotného fluvoxaminu s pomalidomidem střední expozici pomalidomidu o 125 % při 90% intervalu spolehlivosti [98 % až 157 %] v porovnání se samotným pomalidomidem. Jestliže jsou s pomalidomidem současně podávány silné inhibitory CYP1A2 (např. ciprofloxacin, enoxacin a fluvoxamin), snižte dávku pomalidomidu na 50 %. Podávání pomalidomidu u kuřáků nemělo klinicky

relevantní účinek na expozici pomalidomidu v porovnání s expozicí pomalidomidu pozorovanou u nekuřáků, ačkoli je známo, že kouření tabáku indukuje izoformu CYP1A2.

Dle údajů *in vitro* pomalidomid není inhibitorem ani induktorem izoenzymů cytochromu P450 a neinhibuje žádné transportéry léčiv, které byly studovány. Klinicky relevantní interakce se při současném podávání pomalidomidu a substrátů těchto cest neočekávají.

Eliminace

Pomalidomid je vylučován s průměrným plazmatickým poločasem přibližně 9,5 hodiny u zdravých jedinců a přibližně 7,5 hodiny u pacientů s mnohočetným myelomem. Pomalidomid má průměrnou celkovou tělesnou clearance (Cl/F) přibližně 7–10 l/h.

Po jediném perorálním podání [¹⁴C]-pomalidomidu (2 mg) zdravým jedincům bylo přibližně 73 % radioaktivní dávky vyloučeno močí a 15 % stolicí, s přibližně 2 %, resp. 8 % podaného radioaktivního uhlíku vyloučenými ve formě pomalidomidu v moči a stolicí.

Pomalidomid je ve značné míře metabolizován dříve, než dojde k vyloučení, s výslednými metabolity vylučovanými primárně v moči. Tři převládající metabolity v moči (tvořené prostřednictvím hydrolyzy nebo hydroxylace s následnou glukuronidací) odpovídají za přibližně 23 %, 17 % a 12 % dávky v moči.

Metabolity závislé na CYP odpovídají přibližně za 43 % celkové vyloučené radioaktivity, zatímco hydrolytické metabolity nezávislé na CYP odpovídají za 25 % a vyloučení nezměněného pomalidomidu odpovídalo za 10 % (2 % v moči a 8 % ve stolicí).

Populační farmakokinetika (PK)

Na základě farmakokinetických analýz populace za použití dvojkompartimentového modelu měli zdraví jedinci a pacienti s mnohočetným myelomem srovnatelnou zdánlivou clearance (Cl/F) a zdánlivý centrální distribuční objem (V₂/F). V periferních tkáních byl pomalidomid přednostně vstřebán nádory, se zdánlivou periferní distribuční clearance (Q/F) 3,7krát vyšší než u zdravých jedinců a zdánlivým distribučním objemem (V₃/F) 8krát vyšším než u zdravých jedinců.

Pediatrická populace

Po jednorázové perorální dávce pomalidomidu u dětí a mladých dospělých s rekurentním nebo progresivním primárním nádorem mozku byl medián T_{max} 2 až 4 hodiny po podání dávky a odpovídal hodnotám geometrického průměru C_{max} (CV%) 74,8 (59,4%), 79,2 (51,7%) a 104 (18,3%) ng/ml při hladinách dávky 1,9; 2,6 a 3,4 mg/m². Hodnoty AUC_{0–24} a AUC_{0–inf} vykazovaly podobné tendence s celkovou expozicí v rozmezí přibližně 700 až 800 h·ng/ml při nižších 2 dávkách a přibližně 1 200 h·ng/ml při vysokých dávkách. Odhady poločasu rozpadu byly v rozmezí přibližně 5 až 7 hodin. U MTD nebyly žádné jednoznačné tendence, které bylo možné přičíst stratifikaci podle věku a užívání steroidů. Celkově údaje naznačují, že hodnota AUC se zvýšila téměř úměrně ke zvýšení dávky pomalidomidu, zatímco zvýšení hodnoty C_{max} bylo obecně menší než proporcionální.

Farmakokinetika pomalidomidu po perorálním podání byla stanovena u dávek 1,9 mg/m²/den až 3,4 mg/m²/den u 70 pacientů ve věku od 4 do 20 let v integrované analýze studie fáze 1 a fáze 2 u rekurentních nebo progresivních mozkových nádorů u dětí. Profily koncentrace pomalidomidu v závislosti na čase byly adekvátně popsány pomocí jednokompartimentového PK modelu s absorpcí a eliminací prvního řádu. Pomalidomid vykazoval lineární a časově neměnnou PK se střední variabilitou. Typické hodnoty Cl/F, Vc/F, Ka, prodlevy pomalidomidu byly 3,94 l/h, 43,0 l, 1,45 h⁻¹ a 0,454 h. Terminální eliminační poločas pomalidomidu byl 7,33 hodiny. Na PK pomalidomidu neměla kromě plochy povrchu těla (BSA) vliv žádná z testovaných proměnných, včetně věku a pohlaví. Přestože byl BSA identifikován jako statisticky významná kovarianta pomalidomidu Cl/F a Vc/F, dopad BSA na parametry expozice nebyl považován za klinicky relevantní.

Obecně neexistuje žádný významný rozdíl mezi PK pomalidomidu u pediatrických a dospělých pacientů.

Starší pacienti

Na základě farmakokinetických analýz populace u zdravých jedinců a u pacientů s mnohočetným myelomem nebyl pozorován významný vliv věku (19–83 let) na perorální clearance pomalidomidu. V klinických studiích nebyla u starších pacientů (> 65 let) vystavených pomalidomidu vyžadována žádná úprava dávky (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Ve farmakokinetických analýzách populace bylo prokázáno, že farmakokinetické parametry pomalidomidu nejsou výrazně ovlivněny u pacientů s poruchou funkce ledvin (definovanou pomocí clearance kreatininu nebo odhadu glomerulární filtrace [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR]) v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin ($Cl_{cr} \geq 60$ ml/min). Průměrná normalizovaná AUC expozice pomalidomidu byla 98,2 % při 90% intervalu spolehlivosti [77,4 % až 120,6 %] u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR \geq 30$ až ≤ 45 ml/min/1,73 m²) v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Průměrná normalizovaná AUC expozice pomalidomidu byla 100,2 % při 90% intervalu spolehlivosti [79,7 % až 127,0 %] u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, jejichž stav nevyžadoval dialýzu ($Cl_{cr} < 30$ nebo $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Průměrná normalizovaná AUC expozice pomalidomidu se zvýšila o 35,8 % při 90% intervalu spolehlivosti [7,5 % až 70,0 %] u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, jejichž stav vyžadoval dialýzu ($Cl_{cr} < 30$ ml/min, stav vyžadující dialýzu) v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Průměrné změny expozice pomalidomidu v každé z těchto skupin poruch funkce ledvin nejsou tak významné, aby bylo nutné upravovat dávku.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater (definovanou za použití kritérií podle Childa a Pugh) byly mírně změněné farmakokinetické parametry v porovnání se zdravými jedinci. Průměrná expozice pomalidomidu se zvýšila o 51 % při 90% intervalu spolehlivosti [9 % až 110 %] u pacientů s lehkou poruchou funkce jater v porovnání se zdravými jedinci. Průměrná expozice pomalidomidu se zvýšila o 58 % při 90% intervalu spolehlivosti [13 % až 119 %] u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater v porovnání se zdravými jedinci. Průměrná expozice pomalidomidu se zvýšila o 72 % při 90% intervalu spolehlivosti [24 % až 138 %] u pacientů s těžkou poruchou funkce jater v porovnání se zdravými jedinci. Průměrná zvýšení expozice pomalidomidu v každé z těchto skupin poruch funkce jater nejsou tak významná, aby bylo nutné upravovat harmonogram dávek nebo dávku (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity po opakovaném podávání

U potkanů bylo dlouhodobé podávání pomalidomidu v dávkách 50, 250 a 1 000 mg/kg/den po dobu 6 měsíců dobře tolerováno. Žádné nepříznivé nálezy nebyly zaznamenány až do 1 000 mg/kg/den (175násobná expozice v porovnání s klinickou dávkou 4 mg).

Pomalidomid byl hodnocen ve studiích s opakovanými dávkami podávanými opicím po dobu až 9 měsíců. V těchto studiích vykazovaly opice větší vnímavost k účinkům pomalidomidu než potkani. Primární toxicity pozorované u opic byly spojeny s hematopoetickými/lymforetikulárními systémy. V 9měsíční studii, ve které byly opicím podávány dávky 0,05, 0,1 a 1 mg/kg/den, byla u 6 zvířat pozorována morbidita a předčasná eutanazie při dávkách 1 mg/kg/den a tyto účinky byly připisovány imunosupresivním účinkům (stafylokokové infekce, snížení lymfocytů v periferní krvi, chronický zánět tlustého střeva, histologická lymfoidní deplece a hypocelularita kostní dřeně) při vysokých expozicích pomalidomidu (15násobná expozice v porovnání s klinickou dávkou 4 mg). Tyto imunosupresivní účinky vedly u 4 opic k předčasné eutanázii v důsledku špatného zdravotního stavu (vodnatá stolice, nechut k příjmu potravy, snížený příjem potravy a pokles tělesné hmotnosti). Histopatologické vyšetření těchto zvířat prokázalo chronický zánět tlustého střeva a vilózní atrofii tenkého střeva. Stafylokoková infekce byla pozorována u 4 opic, z nichž 3 zvířata odpověděla na antibiotickou léčbu a 1 zvíře uhynulo

bez léčby. Nález konzistentní s akutní myelogenní leukémií také vedly u 1 opice k předčasné eutanázii. Klinická pozorování a klinické patologické stavy a/nebo změny kostní dřeně pozorované u tohoto zvířete byly konzistentní s imunosupresí. Při dávkách 1 mg/kg/den byla rovněž pozorována minimální nebo mírná proliferace žlučových cest a související zvýšení hladin ALP a GGT. Vyhodnocení zotavených zvířat prokázalo, že všechny nálezy v souvislosti s léčbou byly reverzibilní po 8 týdnech vysazení dávky, vyjma proliferace intrahepatálních žlučových cest, která byla pozorována u 1 zvířete ve skupině s dávkou 1 mg/kg/den. Hladina bez jakýchkoli nežádoucích účinků (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) byla 0,1 mg/kg/den (0,5násobná expozice v porovnání s klinickou dávkou 4 mg).

Genotoxická/kancerogenita

Pomalidomid nebyl mutagenní v testech mutací na bakteriálních a savčích buňkách a nepřivodil chromozomální aberace v lidských lymfocytech z periferní krve nebo mikronukleární formaci v polychromatických erythrocytech v kostní dřeni potkanů, kteří dostávali dávky až 2 000 mg/kg/den. Studie kancerogenity nebyly provedeny.

Fertilita a časný embryonální vývoj

Ve studiích fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů byl pomalidomid podáván samicím i samicím v dávkách 25, 250 a 1 000 mg/kg/den. Vyšetření dělohy 13. den gestace prokázalo snížení průměrného počtu životaschopných embryí a zvýšení postimplantační ztráty při všech dávkových hladinách. Hladina NOAEL pro tyto pozorované účinky byla tedy < 25 mg/kg/den (AUC_{24h} byla 39 960 ng•h/ml [nanogram•hodina/mililitr] při této nejnižší hodnocené dávce a poměr expozice byl 99násobný v porovnání s klinickou dávkou 4 mg). Při spáření samců léčených v této studii s neléčenými samicemi byly všechny parametry týkající se dělohy srovnatelné s kontrolní skupinou. Na základě těchto výsledků byly pozorované účinky připsány léčbě samic.

Embryofetální vývoj

Pomalidomid vykazoval teratogenní účinky jak u potkanů, tak i u králíků, pokud byl podáván v období hlavní organogeneze. V toxikologické studii embryofetálního vývoje u potkanů byly při všech dávkových hladinách (25, 250 a 1 000 mg/kg/den) pozorovány malformace v podobě nepřítomnosti močového měchýře, nepřítomnosti štítné žlázy a fúze a vychýlení bederních a hrudních obratlů (centrální a/nebo neurální oblouky).

V této studii nebyla pozorována žádná maternální toxicita. Hladina NOAEL pro maternální toxicitu byla tedy 1 000 mg/kg/den a hladina NOAEL pro vývojovou toxicitu byla < 25 mg/kg/den (AUC_{24h} byla 34 340 ng•h/ml 17. den gestace při této nejnižší hodnocené dávce a poměr expozice byl 85násobný v porovnání s klinickou dávkou 4 mg). Pomalidomid v dávkách 10 až 250 mg/kg u králíků způsoboval embryofetální vývojové malformace. Zvýšené srdeční anomálie byly pozorovány při všech dávkách, významný nárůst byl zaznamenán při dávce 250 mg/kg/den. Při dávkách 100 a 250 mg/kg/den byl pozorován mírný nárůst postimplantační ztráty a mírný pokles tělesné hmotnosti plodu. Fetální malformace při dávce 250 mg/kg/den zahrnovaly anomálie končetin (flexe a/nebo rotace předních a/nebo zadních končetin, nepřipojený nebo chybějící prst) a související kosterní malformace (neosifikovaný metakarp, vychýlená falanga nebo metakarp, chybějící prst, neosifikovaná falanga a krátká neosifikovaná nebo ohnutá tibia), mírnou dilataci laterální komory v mozku, abnormální umístění pravé podklíčkové tepny, nepřítomnost středního plicního laloku, nízko posazené ledviny, změněnou morfologii jater, nekompletně nebo zcela neosifikovanou pánev, zvýšený průměr nadpočetných hrudních žebér a snížený průměr osifikovaných tarsů. Při dávkách 100 a 250 mg/kg/den bylo pozorováno mírné snížení maternálního přírůstku tělesné hmotnosti, významné snížení triacylglycerolů a významné snížení absolutních a relativních hmotností sleziny. Maternální hladina NOAEL byla 10 mg/kg/den a hladina NOAEL pro vývojovou toxicitu byla < 10 mg/kg/den (AUC_{24h} byla 418 ng•h/ml v 19. den gestace při této nejnižší hodnocené dávce, což je obdobná hodnota, jaká byla získána při klinické dávce 4 mg).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Isomalt
Krospovidon (typ A)
Částečně substituovaná hyprolóza
Natrium-stearyl-fumarát

Tobolka

Pomalidomide Krka 1 mg tvrdé tobolky:

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Indigokarmín (E 132)
Potiskový inkoust:
 Šelak
 Černý oxid železitý (E 172)
 Hydroxid draselný

Pomalidomide Krka 2 mg tvrdé tobolky:

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Indigokarmín (E 132)
Potiskový inkoust:
 Šelak
 Černý oxid železitý (E 172)
 Hydroxid draselný

Pomalidomide Krka 3 mg tvrdé tobolky:

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Indigokarmín (E 132)
Potiskový inkoust:
 Šelak
 Černý oxid železitý (E 172)
 Hydroxid draselný

Pomalidomide Krka 4 mg tvrdé tobolky:

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Indigokarmín (E 132)
Potiskový inkoust:
 Šelak
 Černý oxid železitý (E 172)
 Hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním balení, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Odlupovací dětské bezpečností perforované jednodávkové blistry (OPA/Al/PVC//PET/Al), kalendářní balení: 14 x 1 nebo 21 x 1 tvrdá tobolka, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Tobolky se nesmí otvírat ani drtit. Pokud se prášek pomalidomidu dostane do kontaktu s kůží, je nutné kůži okamžitě a důkladně umýt mýdlem a vodou. Pokud se pomalidomid dostane do kontaktu se sliznicí, je nutné postižené místo důkladně opláchnout vodou.

Zdravotničtí pracovníci a pečovatelé musí při manipulaci s blistrem nebo tobolkou používat jednorázové rukavice. Aby se zabránilo expozici kůže, mají se rukavice poté opatrně sundat, umístit do uzavíratelného plastového polyethylenového pytle a zlikvidovat v souladu s místními požadavky. Ruce je poté nutné důkladně omýt mýdlem a vodou. Ženy, které jsou těhotné, nebo mají podezření, že by mohly být těhotné, nesmí s blistrem ani tobolkou manipulovat (viz bod 4.4).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Nepoužitý léčivý přípravek se musí na konci léčby vrátit lékárníkovi.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Pomalidomide Krka 1 mg tvrdé tobolky

14 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/24/1832/001

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/24/1832/002

Pomalidomide Krka 2 mg tvrdé tobolky

14 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/24/1832/003

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/24/1832/004

Pomalidomide Krka 3 mg tvrdé tobolky

14 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/24/1832/005

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/24/1832/006

Pomalidomide Krka 4 mg tvrdé tobolky

14 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/24/1832/007

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/24/1832/008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. července 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách stránek Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

KRKA – FARMA d.o.o.
V. Holjevca 20/E
10450 Jastrebarsko
Chorvatsko

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

1. MAH si musí nechat schválit konkrétní body systému kontrolovaného přístupu národní lékovou agenturou a musí takový systém celonárodně implementovat, aby zajistil že:
 - Před předepisováním (a pokud je to relevantní, po domluvě s národní lékovou agenturou, před výdejem) bude všem zdravotnickým pracovníkům, kteří budou předepisovat (a vydávat) přípravek Pomalidomide Krka, poskytnut edukační balíček pro zdravotnické pracovníky obsahující:
 - Edukační brožuru pro zdravotnické pracovníky

- Edukační brožury pro pacienty
 - Kartu pacienta
 - Formuláře obeznámení s riziky
 - Informaci, kde lze nalézt nejnovější souhrn údajů o přípravku (SmPC)
2. MAH musí implementovat program prevence početí (PPP) v každém členském státě. Podrobnosti PPP musí být odsouhlaseny národní lékovou agenturou v každém členském státě a zavedeny před uvedením léčivého přípravku na trh.
 3. MAH se se dohodne o obsahu edukačního balíčku pro zdravotnické pracovníky s národní lékovou agenturou v každém členském státě před uvedením léčivého přípravku na trh a zajistí, že tyto materiály budou obsahovat klíčové prvky popsané níže.
 4. MAH se dohodne na zavedení systému kontrolovaného přístupu v každém členském státě.

Klíčové prvky, které budou zahrnuty

Edukační balíček pro zdravotnické pracovníky

Edukační balíček pro zdravotnické pracovníky bude obsahovat následující prvky:

Edukační brožura pro zdravotnické pracovníky

- Stručná informace o pomalidomidu
- Maximální délka předepsání léčby
 - 4 týdny u žen, které mohou otěhotnět
 - 12 týdnů u mužů a žen, které nemohou otěhotnět
- Nutnost vyhnout se expozici plodu z důvodu teratogenních účinků pomalidomidu u zvířat a očekávaných teratogenních účinků pomalidomidu u člověka
- Pokyny pro zdravotnické pracovníky a pečovatele týkající se manipulace s blistrem nebo tobolkou přípravku Pomalidomide Krka,
- Povinnosti zdravotnických pracovníků, kteří mohou předepisovat nebo vydávat pomalidomid
 - Nutnost poskytnout pacientům úplné informace a poradenství
 - Pacient musí být způsobilý dodržovat požadavky pro bezpečné používání přípravku Pomalidomide Krka
 - Povinnost poskytnout pacientům příslušnou edukační brožuru pro pacienta, kartu pacienta a/nebo obdobný nástroj
- Poradenství související s bezpečností týkající se všech pacientů
 - Popis a léčba trombocytopenie včetně četnosti výskytu v klinických studiích
 - Popis a léčba srdečního selhání
 - Národně specifické požadavky pro předepisování a výdej pomalidomidu
 - Informace o tom, že veškeré nepoužité tobolky mají být po skončení léčby navraceny do lékárny
 - Informace o tom, že během léčby (včetně období přerušení léčby) a po dobu alespoň 7 dní od ukončení léčby přípravkem Pomalidomide Krka nesmí pacient darovat krev
- Popis PPP a kategorizace pacientů na základě pohlaví a možnosti otěhotnění
 - Algoritmus pro implementaci PPP
 - Definice ženy, která může otěhotnět, a kroky, jež má předepisující lékař učinit, není-li si jistý ohledně schopnosti ženy otěhotnět
- Poradenství týkající se bezpečnosti pro ženy, které mohou otěhotnět
 - Nutnost vyhnout se expozici plodu
 - Popis PPP
 - Nutnost účinné antikoncepce (i u žen s amenoreou) včetně definice účinné antikoncepce
 - V případě nutnosti změnit nebo vysadit její dosavadní metodu antikoncepce má žena informovat:
 - Lékaře, který jí antikoncepci předepisuje, že užívá pomalidomid.
 - Lékaře, který jí předepisuje pomalidomid, že změnila nebo přestala užívat svou dosavadní metodu antikoncepce
 - Režim těhotenských testů

- Informace o vhodných testech
- Před začátkem léčby
- Během léčby v závislosti na metodě antikoncepce
- Po ukončení léčby
- Nutnost okamžitého ukončení užívání přípravku Pomalidomide Krka při podezření na těhotenství
- Nutnost okamžitě informovat ošetřujícího lékaře při podezření na těhotenství
- Poradenství týkající se bezpečnosti pro muže
 - Nutnost vyhnout se expozici plodu
 - Nutnost používat kondom, jestliže je sexuální partnerka pacienta těhotná nebo může otěhotnět a nepoužívá účinnou antikoncepci (i v případech, kdy muž podstoupil vazektomii)
 - Během léčby přípravkem Pomalidomide Krka
 - Alespoň 7 dní po poslední dávce
 - Informaci o tom, že nesmí darovat sperma ani spermie během léčby (včetně období přerušení léčby) a po dobu alespoň 7 dní po ukončení léčby přípravkem Pomalidomide Krka.
 - Informaci o tom, že pokud partnerka muže otěhotní během období, kdy muž užívá přípravek Pomalidomide Krka, nebo krátce poté, co užívání přípravku Pomalidomide Krka ukončil, musí muž okamžitě informovat svého ošetřujícího lékaře
- Pokyny pro případ těhotenství
 - Instrukce k okamžitému ukončení užívání přípravku Pomalidomide Krka při podezření na těhotenství u ženy, která jej užívá
 - Nutnost odeslat ženu k lékaři se specializací nebo zkušenostmi v oboru teratologie a s diagnostikou vrozených vad, který provede odborné vyšetření a poskytne potřebné poradenství
 - Místní kontaktní údaje pro okamžité hlášení jakéhokoli podezření na těhotenství
 - Formulář k hlášení těhotenství
- Místní kontaktní údaje pro hlášení nežádoucích účinků

Edukační brožury pro pacienty

Edukační brožury pro pacienty mají zahrnovat 3 typy dokumentů:

- Brožura pro ženy, které mohou otěhotnět, a jejich partnery
- Brožura pro ženy, které nemohou otěhotnět
- Brožura pro muže

Všechny edukační brožury pro pacienty mají obsahovat následující prvky:

- Informaci o tom, že pomalidomid je teratogenní u zvířat a že se očekávají teratogenní účinky u člověka
- Informaci o tom, že pomalidomid může způsobit trombocytopenii a informaci o potřebě pravidelných krevních testů
- Popis karty pacienta a informace o její nezbytnosti
- Pokyny pro zacházení s přípravkem Pomalidomide Krka pro pacienty, pečovatele a rodinné příslušníky
- Národní nebo jiná specifická opatření týkající se předepisování přípravku Pomalidomide Krka, jež má být vydán
- Informaci o tom, že pacient nesmí dávat přípravek Pomalidomide Krka jiným osobám
- Informaci o tom, že pacient nesmí darovat krev, a to během léčby (včetně období přerušení léčby) a nejméně po dobu 7 dní po ukončení léčby přípravkem Pomalidomide Krka
- Informaci o tom, že pacient musí informovat svého lékaře o jakýchkoli nežádoucích účincích
- Informaci o tom, že veškeré nepoužité tobolky mají být po ukončení léčby vráceny do lékárny

Následující informace mají být poskytnuty v příslušné brožuře:

Brožura pro ženy, které mohou otěhotnět

- Nutnost vyhnout se expozici plodu

- Popis PPP (program prevence početí)
- Nutnost užívat účinnou antikoncepci a definice účinné antikoncepce
- V případě nutnosti změnit nebo vysadit její dosavadní metodu antikoncepce, má žena informovat:
 - Lékaře, který jí antikoncepci předepisuje, že užívá pomalidomid.
 - Lékaře, který jí předepisuje pomalidomid, že změnila nebo přestala používat svou dosavadní metodu antikoncepce
- Režim těhotenských testů
 - Před zahájením léčby
 - Během léčby (včetně období přerušení léčby) nejméně každé 4 týdny, s výjimkou potvrzených případů sterilizace odstraněním nebo podvázáním vejcovodů
 - Po ukončení léčby
- Nutnost okamžitého ukončení užívání přípravku Pomalidomide Krka při podezření na těhotenství
- Nutnost okamžitě informovat svého ošetřujícího lékaře při podezření na těhotenství

Brožura pro muže

- Nutnost vyhnout se expozici plodu
- Nutnost používat kondom, pokud je sexuální partnerka pacienta těhotná nebo může otěhotnět a nepoužívá účinnou antikoncepci (i v případech, kdy muž podstoupil vazektomii)
 - Během léčby přípravkem Pomalidomide Krka (včetně období přerušení léčby)
 - Po dobu nejméně 7 dnů po poslední dávce
- Informaci o tom, že pokud partnerka muže otěhotní, má muž okamžitě informovat svého ošetřujícího lékaře
- Informace o tom, že nesmí darovat sperma ani spermie, a to během léčby (včetně období přerušení léčby) a nejméně po dobu 7 dní po ukončení léčby přípravkem Pomalidomide Krka

Karta pacienta nebo obdobný nástroj

Karta pacienta bude obsahovat následující prvky:

- Potvrzení, že bylo poskytnuto adekvátní poradenství
- Možnost označit, že pacientka může otěhotnět
- Zaškrťovací rámeček (nebo podobný systém), který lékař zaškrtně, čímž potvrdí, že pacientka používá účinnou antikoncepci (jedná-li se o ženu, která může otěhotnět)
- Data těhotenských testů a jejich výsledky

Formuláře obeznámení s riziky

Mají existovat 3 typy dokumentů obeznámení s riziky:

- Pro ženy, které mohou otěhotnět
- Pro ženy, které nemohou otěhotnět
- Pro muže

Všechny formuláře obeznámení s riziky mají obsahovat následující prvky:

- varování o tom, že přípravek je teratogenní
- poskytnutí adekvátního poradenství pacientům před zahájením léčby
- potvrzení o tom, že pacient rozumí riziku užívání pomalidomidu a opatření PPP
- datum, kdy bylo poskytnuto poradenství
- údaje o pacientovi, podpis pacienta a datum
- jméno předepisujícího lékaře, jeho podpis a datum
- cíl tohoto dokumentu, tj. tak, jak uvedeno v PPP: „Cílem formuláře obeznámení s riziky je chránit pacienty, případně plody, tím, že pacienti budou plně informováni a vědomi si rizika teratogenity a dalších nežádoucích účinků spojených s užíváním pomalidomidu. Tento formulář nepředstavuje smlouvu a nezprošťuje nikoho povinností týkajících se bezpečného používání přípravku a prevence expozice plodu.”

Formuláře obeznámení s riziky pro ženy, které mohou otěhotnět, mají navíc obsahovat:

- Potvrzení o tom, že lékař projednal s pacientkou následující:
 - Nutnost vyhnout se expozici plodu
 - Je-li těhotná nebo plánuje-li těhotenství, nesmí pomalidomid užívat
 - Pacientka chápe, že je nutné vyhnout se užívání pomalidomidu během těhotenství a že je nutné nepřetržitě dodržovat účinná opatření týkající se antikoncepce alespoň 4 týdny před začátkem léčby, během celého období léčby a alespoň 4 týdny po ukončení léčby.
 - Pacientka chápe, že pokud potřebuje změnit svou dosavadní metodu antikoncepce nebo ji vysadit, musí informovat:
 - Lékaře, který jí antikoncepci předepisuje, že užívá přípravek Pomalidomide Krka.
 - Lékaře, který jí předepisuje přípravek Pomalidomide Krka, že změnila nebo přestala používat svou dosavadní metodu antikoncepce.
 - Je si vědoma nutnosti těhotenských testů, tj. před léčbou, alespoň každé 4 týdny během léčby a po léčbě
 - Je si vědoma nutnosti okamžitého ukončení léčby přípravkem Pomalidomide Krka při podezření na těhotenství
 - Je si vědoma nutnosti okamžitého kontaktování lékaře při podezření na těhotenství
 - Informaci o tom, že přípravek nesmí dávat jakékoli jiné osobě
 - Informaci o tom, že nesmí během léčby (včetně období přerušení léčby) a po dobu alespoň 7 dní po ukončení léčby přípravkem Pomalidomide Krka darovat krev
 - Informaci o tom, že má po ukončení léčby vrátit nepoužité tobolky do lékárny

Formuláře obeznámení s riziky pro ženy, které nemohou otěhotnět, mají navíc obsahovat:

- Potvrzení o tom, že lékař projednal s pacientkou následující:
 - Informaci o tom, že přípravek nesmí dávat jakékoli jiné osobě
 - Informaci o tom, že nesmí během léčby (včetně období přerušení léčby) a po dobu alespoň 7 dní po ukončení léčby přípravkem Pomalidomide Krka darovat krev
 - Informaci o tom, že má po ukončení léčby vrátit nepoužité tobolky do lékárny

Formuláře obeznámení s riziky pro muže mají navíc obsahovat:

- Potvrzení o tom, že lékař projednal s pacientem následující:
 - Nutnost vyhnout se expozici plodu
 - Pomalidomid se nachází ve spermatu a je nezbytné používat kondom, pokud je jeho sexuální partnerka těhotná nebo může otěhotnět a nepoužívá účinnou antikoncepci (i když muž podstoupil vazektomii)
 - Pokud jeho partnerka otěhotní, musí okamžitě informovat svého ošetřujícího lékaře a musí vždy používat kondom
 - Informaci o tom, že přípravek nesmí dávat jakékoli jiné osobě
 - Informaci o tom, že nesmí během léčby (včetně období přerušení léčby) a po dobu alespoň 7 dní po ukončení léčby přípravkem Pomalidomide Krka darovat krev nebo sperma
 - Informaci o tom, že má po ukončení léčby vrátit nepoužité tobolky do lékárny

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pomalidomide Krka 1 mg tvrdé tobolky

pomalidomid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 1 mg pomalidomidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje isomalt.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdé tobolky

14 x 1 tvrdá tobolka

21 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

UPOZORNĚNÍ: Riziko závažných vrozených vad. Neužívejte přípravek v průběhu těhotenství nebo kojení.

Musíte dodržovat podmínky programu prevence početí pro pomalidomid.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1832/001 14 x 1 tvrdá tobolka

EU/1/24/1832/002 21 x 1 tvrdá tobolka

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

pomalidomide krka 1 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pomalidomide Krka 1 mg tvrdé tobolky

pomalidomid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

1. Ohněte a odtrhněte
2. Sloupněte

Kalendářní balení:

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pomalidomide Krka 2 mg tvrdé tobolky

pomalidomid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 2 mg pomalidomidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje isomalt.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdé tobolky

14 x 1 tvrdá tobolka

21 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

UPOZORNĚNÍ: Riziko závažných vrozených vad. Neužívejte přípravek v průběhu těhotenství nebo kojení.

Musíte dodržovat podmínky programu prevence početí pro pomalidomid.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1832/003 14 x 1 tvrdá tobolka

EU/1/24/1832/004 21 x 1 tvrdá tobolka

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRILLOVÉ PÍSMU**

pomalidomide krka 2 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pomalidomide Krka 2 mg tvrdé tobolky

pomalidomid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

1. Ohněte a odtrhněte
2. Sloupněte

Kalendářní balení:

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pomalidomide Krka 3 mg tvrdé tobolky

pomalidomid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 3 mg pomalidomidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje isomalt.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdé tobolky

14 x 1 tvrdá tobolka

21 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

UPOZORNĚNÍ: Riziko závažných vrozených vad. Neužívejte přípravek v průběhu těhotenství nebo kojení.

Musíte dodržovat podmínky programu prevence početí pro pomalidomid.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1832/005 14 x 1 tvrdá tobolka

EU/1/24/1832/006 21 x 1 tvrdá tobolka

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

pomalidomide krka 3 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pomalidomide Krka 3 mg tvrdé tobolky

pomalidomid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

1. Ohněte a odtrhněte
2. Sloupněte

Kalendářní balení:

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pomalidomide Krka 4 mg tvrdé tobolky

pomalidomid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna Jedna tvrdá tobolka obsahuje 4 mg pomalidomidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje isomalt.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdé tobolky

14 x 1 tvrdá tobolka

21 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

UPOZORNĚNÍ: Riziko závažných vrozených vad. Neužívejte přípravek v průběhu těhotenství nebo kojení.

Musíte dodržovat podmínky programu prevence početí pro pomalidomid.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1832/007 14 x 1 tvrdá tobolka

EU/1/24/1832/008 21 x 1 tvrdá tobolka

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

pomalidomide krka 4 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pomalidomide Krka 4 mg tvrdé tobolky

pomalidomid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

1. Ohněte a odtrhněte
2. Sloupněte

Kalendářní balení:

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Pomalidomide Krka 1 mg tvrdé tobolky

Pomalidomide Krka 2 mg tvrdé tobolky

Pomalidomide Krka 3 mg tvrdé tobolky

Pomalidomide Krka 4 mg tvrdé tobolky

pomalidomid

Očekává se, že přípravek Pomalidomide Krka může způsobit závažné vrozené vady a může vést k úmrtí nenarozeného dítěte.

- Neužívejte tento lék, pokud jste těhotná nebo byste mohla otěhotnět.
- Musíte dodržovat doporučení týkající se antikoncepce popsaná v této příbalové informaci.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Pomalidomide Krka a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pomalidomide Krka užívat
3. Jak se přípravek Pomalidomide Krka užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pomalidomide Krka uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Pomalidomide Krka a k čemu se používá

Co je přípravek Pomalidomide Krka

Přípravek Pomalidomide Krka obsahuje léčivou látku pomalidomid. Tento léčivý přípravek je příbuzný s thalidomidem a patří do skupiny léků, které ovlivňují imunitní systém (přirozená obranyschopnost těla).

K čemu se přípravek Pomalidomide Krka používá

Přípravek Pomalidomide Krka se používá k léčbě dospělých pacientů s určitým typem zhoubného nádorového onemocnění, které se nazývá mnohočetný myelom.

Přípravek Pomalidomide Krka se používá buď:

- **s dvěma dalšími léky** – zvanými bortezomib (typ chemoterapeutika) a dexamethason (protizánětlivý lék) u pacientů, kteří již podstoupili nejméně jednu další léčbu zahrnující lenalidomid.

nebo

- **s jedním dalším lékem** – zvaným dexamethason u pacientů, u nichž došlo ke zhoršení myelomu navzdory tomu, že již podstoupili alespoň dvě další léčby zahrnující lenalidomid a bortezomib.

Co je mnohočetný myelom

Mnohočetný myelom je typ zhoubného nádorového onemocnění, které postihuje určitý typ bílých

krvinek (zvaných plazmocytu). Tyto buňky nekontrolovaně rostou a hromadí se v kostní dřeni. To způsobuje poškození kostí a ledvin.

Obecně se mnohočetný myelom nedá vyléčit. Nicméně léčba může známky a příznaky onemocnění zmírnit nebo může na určitou dobu způsobit jejich vymizení. Když k tomu dojde, hovoříme o odpovědi na léčbu.

Jak přípravek Pomalidomide Krka působí

Přípravek Pomalidomide Krka působí několika různými způsoby:

- zastavuje vývoj buněk myelomu,
- stimuluje imunitní systém k útoku na nádorové buňky,
- zastavuje tvorbu krevních cév zásobujících nádorové buňky.

Přínos použití přípravku Pomalidomide Krka s bortezomibem a dexamethasonem

Pokud se přípravek Pomalidomide Krka používá s bortezomibem a dexamethasonem u pacientů, kteří podstoupili nejméně jednu další léčbu, může zastavit zhoršování mnohočetného myelomu:

- Přípravek Pomalidomide Krka při použití s bortezomibem a dexamethasonem v průměru pozastavil znovuobjevení mnohočetného myelomu až o 11 měsíců – ve srovnání se 7 měsíci u pacientů, kteří používali pouze bortezomib a dexamethason.

Přínos použití přípravku Pomalidomide Krka s dexamethasonem

Pokud se přípravek Pomalidomide Krka používá s dexamethasonem u pacientů, kteří podstoupili nejméně dvě další léčby, může zastavit zhoršování mnohočetného myelomu:

- Přípravek Pomalidomide Krka při použití s dexamethasonem v průměru pozastavil znovuobjevení mnohočetného myelomu až o 4 měsíce ve srovnání s 2 měsíci u pacientů, kteří používali pouze dexamethason.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pomalidomide Krka užívat

Neužívejte přípravek Pomalidomide Krka

- jestliže jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět – **očekávají se totiž škodlivé účinky přípravku Pomalidomide Krka na nenarozené dítě.** (Muži a ženy užívající tento léčivý přípravek si musí přečíst bod „Těhotenství, antikoncepce a kojení – informace pro ženy a muže“ níže).
- jestliže byste mohla otěhotnět a nedodržíte potřebná opatření týkající se zabránění početí (viz „Těhotenství, antikoncepce a kojení – informace pro ženy a muže“). Pokud byste mohla otěhotnět, lékař zaznamená při každém předepsání léku, že byla provedena potřebná opatření, a toto potvrzení Vám také vydá.
- jestliže jste alergický(á) na pomalidomid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Jestliže se domníváte, že můžete být alergický(á), požádejte o radu lékaře.

Pokud si nejste jistý(á), zda se na Vás vztahuje některá z výše uvedených podmínek, poraďte se před užitím přípravku Pomalidomide Krka se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Pomalidomide Krka se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste kdykoli v minulosti měl(a) krevní sraženiny. Během léčby přípravkem Pomalidomide Krka existuje zvýšené riziko vzniku krevních sraženin v žilách a v tepnách. Lékař Vám může doporučit užívání dalších léčivých přípravků (např. warfarinu) nebo snížení dávky přípravku Pomalidomide Krka, aby se snížila pravděpodobnost výskytu krevních sraženin.
- jste už někdy měl(a) alergickou reakci, například vyrážku, svědění, otoky, závratě nebo dýchací potíže, při užívání příbuzných léčivých přípravků, jako je thalidomid nebo lenalidomid.
- jste prodělal(a) srdeční příhodu (infarkt myokardu), máte srdeční selhání, měl(a) jste dýchací potíže nebo pokud kouříte, máte vysoký krevní tlak nebo vysoké hladiny cholesterolu.
- máte vysoké celkové množství nádoru v celém těle, včetně kostní dřeni. To může vést ke stavu, kdy dochází k rozpadu nádoru, což způsobuje neobvyklé hladiny chemických látek v krvi a

výsledkem může být selhání ledvin. Můžete také zaznamenat nepravidelný tlukot srdce. Tento stav se nazývá syndrom nádorového rozpadu.

- v současné době máte nebo jste měl(a) neuropatii (poškození nervů způsobující mravenčení nebo bolest rukou nebo nohou).
- máte nebo jste měl(a) hepatitidu B (žloutenku typu B). Léčba přípravkem Pomalidomide Krka může u pacientů, kteří jsou nosiči viru hepatitidy B, způsobit opětovnou aktivaci tohoto viru, což vede k návratu infekce. Lékař zkontroluje, zda jste v minulosti prodělal(a) infekci hepatitidou B.
- zaznamenáte nebo jste v minulosti zaznamenal(a) kombinaci kterýchkoli z následujících příznaků: vyrážka na obličeji nebo rozsáhlá vyrážka, zarudlá kůže, vysoká horečka, příznaky podobající se chřipce, zvětšené mízní uzliny (známky závažné kožní reakce zvané léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), nebo syndrom lékové přecitlivělosti, toxická epidermální nekrolýza (TEN) nebo Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), viz také bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

Je nutné poznamenat, že u pacientů s mnohočetným myelomem léčených pomalidomidem se mohou rozvinout další typy nádorových onemocnění. Lékař proto musí pečlivě vyhodnotit přínosy a rizika, je-li Vám tento přípravek předepsán.

Kdykoliv během léčby nebo po ní informujte ihned svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte: rozmazané nebo dvojité vidění, ztrátu zraku, obtíže při mluvení, slabost v rukou nebo v nohou, změnu způsobu chůze, potíže s rovnováhou, přetrvávající necitlivost nebo snížení či ztrátu čítí, ztrátu paměti nebo zmatenost. Toto všechno mohou být příznaky závažného onemocnění mozku, zvaného progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), které někdy může vést i k úmrtí. Pokud jste tyto příznaky měl(a) ještě před zahájením léčby přípravkem Pomalidomide Krka, informujte o jakýchkoliv změnách těchto příznaků svého lékaře.

Po ukončení léčby musíte vrátit všechny nepoužité tobolky do lékárny.

Těhotenství, antikoncepce a kojení – informace pro ženy a muže

Je nutné dodržovat následující body, které jsou uvedeny v programu prevence početí pro přípravek Pomalidomide Krka. Ženy a muži užívající přípravek Pomalidomide Krka nesmí otěhotnět, respektive počít dítě. Očekává se totiž, že by pomalidomid mohl nenarozenému dítěti uškodit. Vy i Váš partner (Vaše partnerka) musíte při užívání tohoto léku používat účinné metody antikoncepce.

Ženy

Neužívejte přípravek Pomalidomide Krka, jestliže jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět. Očekává se totiž, že by tento přípravek mohl nenarozenému dítěti uškodit. Před začátkem léčby musíte svého lékaře informovat, zda byste mohla otěhotnět, i když si myslíte, že to je nepravděpodobné.

Pokud u Vás existuje možnost, že můžete otěhotnět:

- musíte používat účinné metody antikoncepce nejméně 4 týdny před léčbou, po celou dobu léčby a nejméně 4 týdny po léčbě. Poradte se se svým lékařem o tom, jaká metoda antikoncepce je pro Vás nejlepší.
- při každém předepsání léku se lékař ujistí, že rozumíte nezbytným opatřením, která je třeba přijmout, aby se předešlo otěhotnění.
- lékař připraví těhotenské testy před zahájením léčby, nejméně každé 4 týdny během ní a nejméně 4 týdny po jejím ukončení.

Pokud otěhotníte navzdory preventivním opatřením:

- musíte léčbu ihned ukončit a neprodleně se poradit se svým lékařem.

Kojení

Není známo, zda přípravek Pomalidomide Krka přechází do lidského mateřského mléka. Informujte svého lékaře, pokud kojíte nebo máte v plánu kojít. Lékař Vám poradí, zda máte s kojením přestat nebo můžete dále kojít.

Muži

Přípravek Pomalidomide Krka přechází u mužů do spermatu.

- Pokud je Vaše partnerka těhotná nebo by mohla otěhotnět, musíte po celou dobu Vaší léčby a 7 dní po ukončení léčby používat kondom.
- Pokud Vaše partnerka otěhotní v době, když užíváte přípravek Pomalidomide Krka, ihned to sdělte svému lékaři. Také Vaše partnerka to musí ihned sdělit svému lékaři.

Během léčby a 7 dní po ukončení léčby nesmíte darovat sperma ani spermie.

Darování krve a krevní testy

Nesmíte darovat krev během léčby a 7 dní po ukončení léčby.

Před léčbou přípravkem Pomalidomide Krka a během ní budete absolvovat pravidelné krevní testy. Přípravek totiž může způsobit pokles počtu krvinek, které bojují proti infekci (bílé krvinky) a počtu buněk, které pomáhají zastavit krvácení (krevní destičky).

Lékař Vás požádá o absolvování krevního testu:

- před zahájením léčby
- každý týden během prvních 8 týdnů léčby
- alespoň jednou měsíčně po uplynutí prvních 8 týdnů léčby po dobu užívání přípravku Pomalidomide Krka.

Na základě výsledků těchto testů může lékař dávku přípravku Pomalidomide Krka změnit nebo léčbu ukončit. Lékař také může změnit dávku nebo ukončit podávání přípravku na základě Vašeho celkového zdravotního stavu.

Děti a dospívající

Používání přípravku Pomalidomide Krka u dětí a dospívajících do 18 let se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Pomalidomide Krka

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Pomalidomide Krka totiž může ovlivňovat působení některých jiných léků. Některé jiné léky také mohou ovlivňovat působení přípravku Pomalidomide Krka.

Zejména informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru před užitím přípravku Pomalidomide Krka, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků:

- některá antimykotika (přípravky k léčbě plísní), jako je ketokonazol
- některá antibiotika (např. ciprofloxacin, enoxacin)
- určitá antidepresiva (k léčbě deprese), jako je fluvoxamin.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Někteří lidé při užívání přípravku Pomalidomide Krka pociťují únavu, závratě, mdloby, zmatenost nebo sníženou pozornost. Pokud k tomu u Vás dojde, neřídte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek Pomalidomide Krka obsahuje sodík a isomalt

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Pomalidomide Krka obsahuje isomalt. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Pomalidomide Krka užívá

Přípravek Pomalidomide Krka Vám musí být podán lékařem se zkušenostmi s léčbou mnohočetného

myelomu.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kdy se užívá přípravek Pomalidomide Krka s dalšími léky

Přípravek Pomalidomide Krka s bortezomibem a dexamethasonem

Více informací o používání a účincích bortezomibu a dexamethasonu naleznete v jejich příbalových informacích.

- Pomalidomide Krka, bortezomib a dexamethason se užívají v léčebných cyklech. Každý cyklus trvá 21 dní (3 týdny).
- Podívejte se do níže uvedené tabulky, abyste viděl(a), co se který den 3týdenního cyklu užívá:
 - Každý den se podívejte do tabulky a vyhledejte správný den, abyste věděl(a), jaké léky užít.
 - Některé dny užijete všechny 3 léky, některé dny pouze 2 léky nebo 1 lék a některé dny vůbec žádné.

POM: Pomalidomide Krka; **BOR:** bortezomib; **DEX:** dexamethason

Cykly 1 až 8

Den	Název přípravku		
	POM	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√	√	√
5	√		√
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√	√	√
12	√		√
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

Cyklus 9 a další

Den	Název přípravku		
	POM	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√		
5	√		
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√		
12	√		
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

- Po dokončení každého 3týdenního cyklu zahajte nový cyklus.

Přípravek Pomalidomide Krka pouze s dexamethasonem

- Více informací o používání a účincích dexamethasonu naleznete v jeho příbalové informaci.
- Přípravek Pomalidomide Krka a dexamethason se užívají v léčebných cyklech. Každý cyklus trvá 28 dní (4 týdny).
- Podívejte se do níže uvedené tabulky, abyste viděl(a), co se který den 4týdenního cyklu užívá:
 - Každý den se podívejte do tabulky a vyhledejte správný den, abyste věděl(a), jaké léky užít.

- Některé dny užijete oba léky, některé dny pouze 1 lék a některé dny vůbec žádný.

POM: Pomalidomide Krka; **DEX:** dexamethason

Den	Název přípravku	
	POM	DEX
1	√	√
2	√	
3	√	
4	√	
5	√	
6	√	
7	√	
8	√	√
9	√	
10	√	
11	√	
12	√	
13	√	
14	√	
15	√	√
16	√	
17	√	
18	√	
19	√	
20	√	
21	√	
22		√
23		
24		
25		
26		
27		
28		

- Po dokončení každého 4týdenního cyklu zahajte nový cyklus.

Jaké množství přípravku Pomalidomide Krka s dalšími léky užít

Pomalidomide Krka s borteomibem a dexamethasonem

- Doporučená počáteční dávka přípravku Pomalidomide Krka je 4 mg denně.
- Doporučenou počáteční dávku borteomibu určí lékař a tato dávka bude vycházet z Vaší tělesné hmotnosti a výšky ($1,3 \text{ mg/m}^2$ plochy povrchu těla).
- Doporučená počáteční dávka dexamethasonu je 20 mg denně. Pokud je Vám více než 75 let, je doporučená počáteční dávka 10 mg denně.

Pomalidomide Krka pouze s dexamethasonem

- Doporučená dávka přípravku Pomalidomide Krka je 4 mg denně.
- Doporučená počáteční dávka dexamethasonu je 40 mg denně. Pokud je Vám více než 75 let, je doporučená počáteční dávka 20 mg denně.

Lékař Vám může snížit dávku přípravku Pomalidomide Krka, borteomibu nebo dexamethasonu nebo může léčbu jedním nebo více z těchto léků ukončit, a to na základě výsledků Vašich krevních testů, na

základě Vašeho celkového zdravotního stavu, na základě dalších léků, které můžete užívat (např. ciprofloxacin, enoxacin a fluvoxamin) nebo pokud se u Vás v důsledku léčby objeví nežádoucí účinky (zejména vyrážka nebo otok).

Jestliže máte jaterní nebo ledvinové potíže, lékař bude Váš zdravotní stav během užívání tohoto přípravku velmi důkladně sledovat.

Jak přípravek Pomalidomide Krka užívat

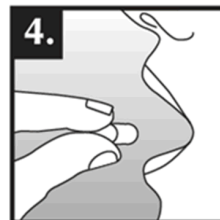
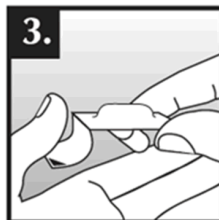
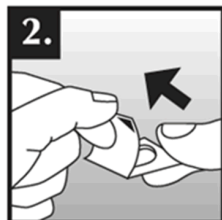
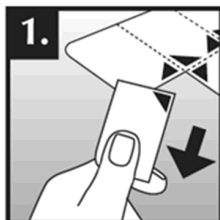
- Tobolky nelámejte, neotevírejte ani nežvýkejte. Pokud se prášek z rozlomené tobolky dostane do kontaktu s kůží, místo okamžitě a důkladně omyjte mýdlem a vodou.
- Zdravotníci pracovníci, pečovatelé a rodinní příslušníci musí při manipulaci s blistrem nebo tobolkou používat jednorázové rukavice. Aby se zabránilo expozici kůže, mají se rukavice poté opatrně sundat, umístit do uzavíratelného plastového polyethylenového pytle a zlikvidovat v souladu s místními požadavky. Ruce je poté nutné důkladně omýt mýdlem a vodou. Ženy, které jsou těhotné, nebo mají podezření, že by mohly být těhotné, nesmí s blistrem ani tobolkou manipulovat.
- Tobolky polykejte vcelku, pokud možno s vodou.
- Tobolky můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.
- Tobolky užívejte každý den přibližně ve stejnou dobu.

Způsob podání

Nepokoušejte se vytlačit tobolky z blistru.

Vyjmutí tobolky z blistru:

1. Uchopte blistr za okraje a jemně ho roztrhněte podél perforace, abyste oddělil(a) jeden dílek blistru.
2. Zatáhněte za okraj fólie a fólii úplně sloupněte.
3. Vyklopte tobolku na ruku.
4. Tobolku spolkněte celou, nejlépe s vodou.



Lékař Vám sdělí, jak a kdy máte užívat přípravek Pomalidomide Krka, pokud máte problémy s ledvinami a podstupujete léčbu dialýzou.

Délka léčby přípravkem Pomalidomide Krka

V cyklech své léčby musíte pokračovat do té doby, než Vám lékař sdělí, abyste přestal(a).

Jestliže jste užil(a) více přípravku Pomalidomide Krka, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Pomalidomide Krka, než jste měl(a), informujte lékaře nebo jděte přímo do nemocnice. Vezměte s sebou balení léku.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Pomalidomide Krka

Pokud přípravek Pomalidomide Krka zapomenete užít v den, kdy jste měl(a), vezměte si další tobolku normálně následující den. Nezvyšujte počet užitých tobolek, abyste nahradil(a) zapomenutou tobolku přípravku Pomalidomide Krka z předchozího dne.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Ukončete užívání přípravku Pomalidomide Krka a ihned vyhledejte lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků – můžete totiž potřebovat urgentní lékařskou péči:

- Horečka, zimnice, bolest v krku, kašel, vředy v ústech nebo jakékoli jiné známky infekce (v důsledku menšího množství bílých krvinek, které brání tělo proti infekci).
- Krvácení nebo podlitiny bez příčiny, včetně krvácení z nosu, ze střeva nebo žaludku (v důsledku účinků na krevní buňky zvané krevní destičky).
- Zrychlené dýchání, zrychlený puls, horečka a zimnice, močení velmi malého množství moči nebo neschopnost močit, pocit na zvracení a zvracení, zmatenost, bezvědomí (v důsledku infekce krve zvané sepsa nebo septický šok).
- Těžký přetrvávající nebo krvavý průjem (pravděpodobně s bolestí břicha nebo horečkou) způsobený bakterií zvanou *Clostridium difficile*.
- Bolest na hrudi nebo bolest nohou a otoky, především bérců nebo lýtek (způsobené krevními sraženinami).
- Dušnost (v důsledku závažné infekce hrudníku, zápalu plic, srdečního selhání nebo krevní sraženiny).
- Otok obličeje, rtů, jazyka a hrdla, který může způsobit dýchací potíže (v důsledku závažných typů alergických reakcí, tzv. angioedému a anafylaktické reakce).
- Určité typy nádorových onemocnění kůže (spinocelulární karcinom a bazocelulární karcinom), které mohou způsobit změny vzhledu kůže nebo výrůstky na kůži. Pokud si při užívání přípravku Pomalidomide Krka všimnete jakýchkoli změn na kůži, sdělte to co nejdříve svému lékaři.
- Opětovný výskyt hepatitidy B, která může způsobit zežloutnutí kůže a očního bělma, tmavě hnědé zbarvení moči, bolest na pravé straně břicha, horečku a pocit na zvracení nebo zvracení. Pokud si všimnete kteréhokoli z těchto příznaků, sdělte to okamžitě svému lékaři.
- Rozsáhlá vyrážka, vysoká tělesná teplota, zvětšené mízní uzliny a poškození dalších tělesných orgánů (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, známá také jako DRESS nebo syndrom lékové přecitlivělosti, toxická epidermální nekrolýza nebo Stevensův-Johnsonův syndrom). Pokud se u Vás rozvinou tyto příznaky, přestaňte pomalidomid užívat a ihned kontaktujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc. Viz také bod 2.

Ukončete užívání přípravku Pomalidomide Krka a ihned vyhledejte lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených závažných nežádoucích účinků – můžete totiž potřebovat naléhavé lékařské ošetření.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- Dušnost.
- Plicní infekce (zápal plic a zánět průdušek).
- Infekce nosu, vedlejších nosních dutin a krku způsobená bakteriemi nebo viry.
- Příznaky podobné chřipce (chřipka).
- Malé množství červených krvinek, které může zapříčinit anémii, vedoucí k únavě a slabosti.
- Nízké hladiny draslíku v krvi (hypokalemie), které mohou způsobovat slabost, svalové křeče, bolest svalů, bušení srdce, brnění nebo necitlivost, dušnost, změny nálad.
- Vysoké hladiny krevního cukru.
- Rychlý a nepravidelný srdeční rytmus (fibrilace síní).
- Ztráta chuti k jídlu.
- Zácpa, průjem nebo pocit na zvracení.

- Zvracení.
- Bolest břicha.
- Nedostatek energie.
- Obtížné usínání nebo neklidný spánek.
- Závrať, třes.
- Svalové křeče, svalová slabost.
- Bolest kostí, bolest zad.
- Necitlivost, mravenčení nebo pocit pálení na kůži, bolest rukou nebo nohou (periferní senzorycká neuropatie).
- Otoky celého těla včetně otoků horních a dolních končetin.
- Vyrážky.
- Infekce močových cest, která může způsobovat pocit pálení při močení nebo častější potřebu močit.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- Pád.
- Nitrolební krvácení.
- Snížená schopnost pohybu nebo hmatu (citlivosti) postihující ruce, nohy i celé horní a dolní končetiny z důvodu poškození nervů (periferní senzomotorická neuropatie).
- Necitlivost, svědění a pocit mravenčení na kůži (parestezie).
- Pocit točení hlavy, související s obtížemi stát a normálně se pohybovat.
- Otok způsobený tekutinou.
- Kopřivka (urtikarie).
- Svědění kůže.
- Pásový opar.
- Srdeční příhoda (bolest na hrudi šířící se do paží, krku, čelisti, pocit pocení a dechové nedostatečnosti, pocit na zvracení nebo zvracení).
- Bolest na hrudi, hrudní infekce.
- Zvýšený krevní tlak.
- Pokles počtu červených a bílých krvinek a zároveň i krevních destiček (pancytopenie), která způsobí, že budete mít větší sklony ke krvácení a vzniku modřin. Možná budete cítit únavu, slabost a dušnost a také budete více náchylný(á) k nákaze infekcemi.
- Snížený počet lymfocytů (druh bílých krvinek), jehož častou příčinou je infekce (lymfopenie).
- Nízké hladiny hořčíku v krvi (hypomagnesemie), které mohou způsobovat únavu, celkovou slabost, svalové křeče, podráždění a mohou vést k nízkým hladinám vápníku v krvi (hypokalcemie), která může způsobovat necitlivost a/nebo brnění rukou, nohou nebo rtů, svalové křeče, svalovou slabost, pocit točení hlavy, zmatenost.
- Nízké hladiny fosfátu v krvi (hypofosfatemie), které mohou způsobovat svalovou slabost a podrážděnost nebo zmatenost.
- Vysoké hladiny vápníku v krvi (hyperkalcemie), které mohou způsobovat zpomalení reflexů a slabost kosterních svalů.
- Vysoké hladiny draslíku v krvi, které mohou způsobovat abnormality srdečního rytmu.
- Nízké hladiny sodíku v krvi, které mohou způsobovat únavu a zmatenost, záškuby ve svalech, záchvaty (epileptické záchvaty) nebo kóma.
- Vysoká hladina kyseliny močové v krvi, která může způsobit určitou formu zánětu kloubů zvanou dna.
- Nízký krevní tlak, který může způsobovat závratě a mdloby
- Vředy v ústech nebo sucho v ústech.
- Změny vnímání chuti.
- Vyklenutí břicha.
- Pocit zmatenosti.
- Pocit beznaděje (depresivní nálada).
- Ztráta vědomí, omdlévání.
- Šedý zákal (katarakta).
- Poškození ledvin.
- Neschopnost močit.
- Abnormální výsledky jaterních testů.

- Bolest v oblasti pánve.
- Snížení tělesné hmotnosti.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- Cévní mozková příhoda.
- Zánět jater (hepatitida), který může způsobit svědění kůže, zežloutnutí kůže a očního bělma (žloutenka), světle zbarvenou stolicí, tmavě zbarvenou moč a bolest břicha.
- Rozpad nádorových buněk, který se projevuje uvolňováním toxických látek do krevního oběhu (syndrom nádorového rozpadu). To může mít za následek problémy s ledvinami.
- Nízká aktivita štítné žlázy, která může způsobit příznaky, jako jsou únava, letargie (netečnost), svalová slabost, pomalá srdeční frekvence, nárůst tělesné hmotnosti.

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- Odmítnutí transplantovaného pevného orgánu (například srdce nebo jater).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Pomalidomide Krka uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Pomalidomide Krka obsahuje

- Léčivou látkou je pomalidomid.
- Dalšími složkami obsahu tobolky jsou isomalt, krospondon (typ A), částečně substituovaná hypolóza a natrium-stearylformát.

Pomalidomide Krka 1 mg tvrdé tobolky

- Jedna tvrdá tobolka obsahuje 1 mg pomalidomidu.
- Dalšími složkami tobolky jsou: želatina, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), indigokarmín (E 132) a potiskový inkoust (šlak, černý oxid železitý (E 172), hydroxid draselný).

Pomalidomide Krka 2 mg tvrdé tobolky

- Jedna tvrdá tobolka obsahuje 2 mg pomalidomidu.
- Dalšími složkami tobolky jsou: želatina, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), indigokarmín (E 132) a potiskový inkoust (šlak, oxid titaničitý (E 171), hydroxid draselný).

Pomalidomide Krka 3 mg tvrdé tobolky

- Jedna tvrdá tobolka obsahuje 3 mg pomalidomidu.
- Dalšími složkami tobolky jsou: želatina, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), indigokarmín (E 132) a potiskový inkoust (šlak, oxid titaničitý (E 171), hydroxid draselný).

Pomalidomide Krka 4 mg tvrdé tobolky

- Jedna tvrdá tobolka obsahuje 4 mg pomalidomidu.
- Dalšími složkami tobolky jsou: želatina, oxid titaničitý (E 171), indigokarmín (E 132) a potiskový inkoust (šlak, oxid titaničitý (E 171), hydroxid draselný).

Viz bod 2 „Přípravek Pomalidomide Krka obsahuje sodík a isomalt“.

Jak přípravek Pomalidomide Krka vypadá a co obsahuje toto balení

Pomalidomide Krka 1 mg tvrdé tobolky (tobolky):

Tvrdé, želatinové tobolky, velikost 2. Délka tobolky: 17,3±0,5 mm. Tělo tobolky je světle žluté až hnědožluté s černou značkou 1. Víčko tobolky je modré. Obsah tobolky je světle žlutý až žlutý prášek.

Pomalidomide Krka 2 mg tvrdé tobolky (tobolky):

Tvrdé, želatinové tobolky, velikost 2. Délka tobolky: 17,3±0,5 mm. Tělo tobolky je oranžové až hnědooranžové s černou značkou 2. Víčko tobolky je modré. Obsah tobolky je světle žlutý až žlutý prášek.

Pomalidomide Krka 3 mg tvrdé tobolky (tobolky):

Tvrdé, želatinové tobolky, velikost 2. Délka tobolky: 17,3±0,5 mm. Tělo tobolky je modrozelené s bílou značkou 3. Víčko tobolky je modré. Obsah tobolky je světle žlutý až žlutý prášek.

Pomalidomide Krka 4 mg tvrdé tobolky (tobolky):

Tvrdé, želatinové tobolky, velikost 2. Délka tobolky: 17,3±0,5 mm. Tělo tobolky je světle modré s bílou značkou 4. Víčko tobolky je modré. Obsah tobolky je světle žlutý až žlutý prášek.

Přípravek Pomalidomide Krka je dostupný v krabičkách obsahujících 14 x 1 nebo 21 x 1 tvrdou tobolku v odlupovacích dětských bezpečnostních perforovaných jednodávkových blistrech (kalendářní balení).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

Výrobce

KRKA – FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Chorvatsko

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

Malta

KRKA Sverige AB
Tlf.: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland
TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti
KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα
BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

España
KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France
KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska
KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

Ireland
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia
KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος
KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland
KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge
KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich
KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska
KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal
KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România
KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija
KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika
KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland
KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige
KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.