

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Imnovid 1 mg tvrdé tobolky
Imnovid 2 mg tvrdé tobolky
Imnovid 3 mg tvrdé tobolky
Imnovid 4 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Imnovid 1 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pomalidomidum 1 mg.

Imnovid 2 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pomalidomidum 2 mg.

Imnovid 3 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pomalidomidum 3 mg.

Imnovid 4 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pomalidomidum 4 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Imnovid 1 mg tvrdé tobolky

Tvrdá želatinová tobolka velikosti 4, tmavě modré neprůhledné víčko a žluté neprůhledné tělo s nápisem „POML“ bílým inkoustem a „1 mg“ černým inkoustem.

Imnovid 2 mg tvrdé tobolky

Tvrdá želatinová tobolka velikosti 2, tmavě modré neprůhledné víčko a oranžové neprůhledné tělo s nápisem „POML 2 mg“ bílým inkoustem.

Imnovid 3 mg tvrdá tobolka

Tvrdá želatinová tobolka velikosti 2, tmavě modré neprůhledné víčko a zelené neprůhledné tělo s nápisem „POML 3 mg“ bílým inkoustem.

Imnovid 4 mg tvrdá tobolka

Tvrdá želatinová tobolka velikosti 2, tmavě modré neprůhledné víčko a modré neprůhledné tělo s nápisem „POML 4 mg“ bílým inkoustem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Imnovid 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

Doporučená počáteční dávka přípravku činí 4 mg pomalidomidu jednou denně perorálně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů. Doporučená dávka dexamethasonu je 40 mg perorálně jednou denně 1., 8., 15., a 22. den každého 28denního léčebného cyklu.

Dávkování je třeba udržovat a upravovat na základě klinických a laboratorních nálezů.

Při progresi onemocnění je nutné léčbu přerušit.

Úprava dávky pomalidomidu nebo přerušeni léčby

Pokyny pro přerušeni léčby nebo snížení dávky pomalidomidu v souvislosti s hematologickými nežádoucími účinky jsou uvedeny v tabulce níže.

- *Pokyny pro úpravu dávky pomalidomidu*

| Toxicita | Úprava dávky |
|---|--|
| <u>Neutropenie</u> ANC* < 0,5 x 10 ⁹ /l nebo febrilní neutropenie (horečka ≥ 38,5 °C a ANC < 1 x 10 ⁹ /l) | Přerušeni léčby pomalidomidem, sledování kompletního KO** v týdenních intervalech. |
| Návrat ANC na ≥ 1 x 10 ⁹ /l | Pokračování v léčbě pomalidomidem v dávce 3 mg denně. |
| Každý následný pokles na < 0,5 x 10 ⁹ /l | Přerušeni léčby pomalidomidem. |
| Návrat ANC na ≥ 1 x 10 ⁹ /l | Pokračování v léčbě pomalidomidem v dávce o 1 mg nižší než předchozí dávka. |
| <u>Trombocytopenie</u> Počet trombocytů < 25 x 10 ⁹ /l | Přerušeni léčby pomalidomidem, sledování kompletního KO** v týdenních intervalech. |
| Návrat počtu trombocytů na ≥ 50 x 10 ⁹ /l | Pokračování v léčbě pomalidomidem v dávce 3 mg denně. |
| Každý následný pokles na < 25 x 10 ⁹ /l | Přerušeni léčby pomalidomidem. |
| Návrat počtu trombocytů na ≥ 50 x 10 ⁹ /l | Pokračování v léčbě pomalidomidem v dávce o 1 mg nižší než předchozí dávka. |

*ANC – absolutní počet neutrofilů; **KO – krevní obraz;

Nový cyklus léčby pomalidomidem lze zahájit, pouze pokud je počet neutrofilů ≥ 1 x 10⁹/l a počet trombocytů ≥ 50 x 10⁹/l.

V případě neutropenie má lékař zvážit použití růstových faktorů.

V případě jiných nežádoucích účinků 3. a 4. stupně, u nichž se usuzuje na spojitost s léčbou pomalidomidem, ukončete léčbu. Po zmírnění nežádoucího účinku na ≤ 2. stupeň, dle uvážení lékaře, obnovte léčbu dávkou o 1 mg nižší, než byla předchozí dávka.

Pokud se nežádoucí účinky vyskytnou po snížení dávky na 1 mg, je nutné léčivý přípravek vysadit.

Při výskytu kožní vyrážky 2. až 3. stupně je třeba zvážit přerušení nebo ukončení léčby pomalidomidem. Léčba pomalidomidem musí být ukončena při výskytu angioedému, kožní vyrážky 4. stupně a exfoliativní nebo bulózní vyrážky nebo v případě podezření na Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) nebo lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a léčba nesmí být po ukončení z důvodu těchto reakcí obnovena.

Jestliže jsou s pomalidomidem současně podávány silné inhibitory CYP1A2 (např. ciprofloxacin, enoxacin a fluvoxamin), snižte dávku pomalidomidu o 50 %.

- *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 podávání dávky až do zvládnutí příznaků. Přidání blokátoru H ₂ nebo ekvivalentu a podávání snížené dávky o jednu úroveň po obnovení podávání. |
| Edém ≥ 3. stupeň | Použití diuretik podle potřeby a snížení dávky o jednu úroveň. |
| Zmatenost nebo změny nálady ≥ 2. stupeň | Přerušení podávání dávky do vymizení příznaků. Po obnovení podávání snížit dávku o jednu úroveň. |
| Svalová slabost ≥ 2. stupeň | Přerušení podávání dávky do fáze svalové slabosti ≤ 1. stupeň. Obnovení podávání dávkou sníženou o jednu úroveň. |
| Hyperglykemie ≥ 3. stupeň | Snížení dávky o jednu úroveň. Léčba insulinem nebo perorálními hypoglykemickými přípravky dle potřeby. |
| Akutní pankreatitida | Ukončení podávání dexamethasonu pacientovi. |
| Další nežádoucí reakce související s dexamethasonem ≥ 3. stupeň | Přerušení podávání dexamethasonu do vymizení nežádoucích reakcí do ≤ 2. stupeň. Pokračování podávání s dávkou sníženou o jednu úroveň. |

Úrovně snížení dávky dexamethasonu:

Úrovně snížení dávky (≤ 75 let): počáteční dávka 40 mg; úroveň 1. snížení dávky - 20 mg;

úroveň 2. snížení dávky- 10 mg 1., 8., 15., a 22. den každého 28denního léčebného cyklu.

Úrovně snížení dávky (> 75 let): počáteční dávka 20 mg; úroveň 1. snížení dávky - 12 mg;

úroveň 2. snížení dávky - 8 mg 1., 8., 15., a 22. den každého 28denního léčebného cyklu.

Pokud zotavování z toxicity trvá déle než 14 dní, pak se dávka dexamethasonu sníží o jednu úroveň dávky.

Zvláštní populace

Starší lidé

Úprava dávky pomalidomidu není nutná. U pacientů ve věku > 75 let je počáteční dávka dexamethasonu 20 mg jednou denně 1., 8., 15. a 22. den každého 28denního léčebného cyklu.

Porucha funkce jater

Pacienti s celkovým sérovým bilirubinem > 2,0 mg/dl 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 Pughu 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.

Způsob podání

Perorální podání.

Tvrdé tobolky přípravku Imnovid 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 něho. Pokud pacient zapomene jeden den užít dávku pomalidomidu, může užít normální předepsanou dávku v plánovaný čas následujícího dne. Pacienti nesmí upravovat dávku, aby nahradili vynechanou dávku z předchozího dne.

Pro vyjmutí tobolky z blistru se doporučuje zatlačit pouze na jedné straně, aby se minimalizovalo riziko deformace či rozlomení tobolky.

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 antikoncepční opatření (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 protinádorové terapii nebo během kojení nevylučuje možnost otěhotnění pacientky)
- předčasné selhání vaječníků 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 po 4 týdny před začátkem léčby, po celou dobu během ní a 4 týdny po jejím ukončení.
- I když má fertilní žena amenoreu, musí používat účinnou antikoncepci.
- Žena musí být schopna dodržovat účinná antikoncepční opatření.
- 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 a je ochotna absolvovat těhotenské testy každé 4 týdny, kromě případů potvrzené sterilizace podvazem vejcovodů.
- 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 (PPP), včetně ujištění, že těmto 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 speciálních 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 přerušování dávky a po dobu 7 dní po přerušování a/nebo ukončení léčby. To platí i pro muže, kteří podstoupili vasektomii a 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 jednu účinnou metodu antikoncepce po 4 týdny před léčbou, během ní a 4 týdny po léčbě pomalidomidem, a také po dobu případného přerušování 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 antikoncepční metody poradí, aby antikoncepce mohla být nasazena.

Vhodné metody antikoncepce například jsou:

- implantát
- nitroděložní tělísko uvolňující levonorgestrel
- depotní medroxyprogesteron-acetát
- sterilizace podvazem vejcovodů

- pohlavní styk pouze s mužem po vasektomii; vasektomie 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 antikoncepčních metod uvedených výše. Riziko žilní tromboembolie trvá po dobu 4–6 týdnů po vysazení kombinované perorální antikoncepce. Účinnost steroidních antikoncepčních přípravků 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 trpících 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. Vydání pomalidomidu ženám, které mohou otěhotnět, se má provést 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 každé 4 týdny včetně 4 týdnů po ukončení léčby, kromě případů potvrzené sterilizace podvazem vejcovodů. 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, semeno nebo sperma během léčby (včetně období přerušování léčby) a 7 dní po vysazení pomalidomidu.

Vzdělávací materiály, omezení týkající se předepisování a výdeje

Držitel rozhodnutí o registraci bude vydávat vzdělávací materiály pro zdravotníky, aby byli schopni odborně poradit pacientům, jak zabránit vlivu pomalidomidu na plod. Materiály obsahují varování před očekávanými teratogenními účinky pomalidomidu, rady ohledně antikoncepce před začátkem terapie a poučení o nutnosti těhotenských testů. Předepisující lékař musí pacienta informovat o očekávaném teratogenním riziku a přísných antikoncepčních opatřeních tak, jak jsou uvedena v Programu prevence početí (PPP) a poskytnout pacientům odpovídající informační brožurku, kartu pacienta a/nebo ekvivalentní pomůcky v souladu se zavedeným národním systémem evidence karet

pacientů. Ve spolupráci s jednotlivými příslušnými národními orgány byl zaveden systém regulované národní distribuce. Tento systém regulované distribuce zahrnuje využívání karet pacientů a/nebo ekvivalentního nástroje k regulaci předepisování a/nebo výdeje a shromažďování podrobných údajů 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 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 /s 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 produkty a/nebo růstové faktory.

Tromboembolické příhody

U pacientů užívajících pomalidomid v kombinaci s dexamethasonem se vyskytují žilní tromboembolické příhody (především hluboká žilní trombóza a plicní embolie) a tepenné trombotické příhody (infarkt myokardu a cerebrovaskulární příhoda). 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 klopidogrel), 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.

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 v průběhu 12 měsíců od zahájení studie, nestabilní nebo nedostatečně kontrolovanou anginou pectoris) byli z klinických studií s pomalidomidem vyloučeni. Byly hlášeny případy srdečního selhání, včetně městnavého srdečního selhání a plicního edému (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 srdečního selhání.

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 a závažných kožních reakcí včetně SJS, TEN a DRESS (viz bod 4.8). Pacienti mají být od svých předepisujících lékařů informováni o známkách 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 až 3 je třeba zvážit přerušení nebo ukončení léčby pomalidomidem. Léčba pomalidomidem musí být trvale ukončena při výskytu angioedému.

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 onemocnění (*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.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku vtobolce, t o znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek pomalidomidu na jiné léčivé přípravky

Při současném podávání pomalidomidu a substrátů enzymů nebo transportérů se nepředpokládají klinicky relevantní farmakokinetické lékové interakce v důsledku inhibice nebo indukce izoenzymu P450 nebo inhibice transportérů. Potenciál k takovým lékovým interakcím, včetně potenciálního dopadu pomalidomidu na farmakokinetiku kombinovaných perorálních kontraceptiv, 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-glykoproteinem, 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 střední 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 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 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 přítomen v lidském semeni. Z preventivních důvodů musí všichni pacienti muži užívající pomalidomid používat kondom po celou dobu léčby, během jejího přerušování a 7 dní po ukončení léčby, pokud je jejich partnerka těhotná nebo pokud u ní nelze možnost otěhotnění vyloučit, a pokud ta nepoužívá jinou 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 zjištěn v mateřském mléce laktujících samic potkanů po podání matkám. Vzhledem k potenciálu k nežádoucím účinkům pomalidomidu u kojených dětí je třeba posoudit nezbytnost léčivého přípravku pro matku a rozhodnout, zda bude přerušeno kojení nebo zda ukončit podávání léčivého přípravku matce a zároveň 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 přítomen 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 závratě. Při výskytu těchto příznaků mají být pacienti poučeni, aby po dobu léčby pomalidomidem neřídili vozidla, nepoužívali stroje a nevykonávali nebezpečné činnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly poruchy krve a lymfatického systému včetně anémie (45,7 %), neutropenie (45,3 %) a trombocytopenie (27 %); celkové poruchy a reakce v místě aplikace včetně únavy (28,3 %), pyrexie (21 %) a periferního edému (13 %); a infekce a infestace včetně pneumonie (10,7 %). Nežádoucí účinky periferní neuropatie byly hlášeny u 12,3 % pacientů a nežádoucí účinky 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 včetně neutropenie (41,7 %), anémie (27 %) a trombocytopenie (20,7 %); infekce a infestace včetně pneumonie (9 %); a celkové poruchy a reakce v místě aplikace včetně únavy (4,7 %), pyrexie (3 %) a periferního edému (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 nežádoucí účinky VTE (1,7 %).

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

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených kombinací pomalidomidu a dexamethasonu jsou uvedeny níže v tabulce 1 a seřazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti veškerých nežádoucích účinků a nežádoucích účinků 3. a 4. stupně.

Četnosti nežádoucích účinků jsou četnosti hlášené ve skupině léčené kombinací pomalidomidu a dexamethasonu ve studii CC-4047-MM-003 (n = 302) a z údajů po uvedení přípravku na trh. V každé třídě orgánových systémů a skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti jsou definovány v souladu s platnými předpisy takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$).

Tabulka 1. Nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených pomalidomidem a dexamethasonem

| Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín | Veškeré nežádoucí účinky / Frekvence | Nežádoucí účinky 3.-4. stupně / Frekvence |
|--|---|---|
| Infekce a infestace | <p><u>Velmi časté</u> Pneumonie (bakteriální, virové a mykotické infekce, včetně oportunních infekcí)</p> <p><u>Časté</u> Neutropenická sepse, bronchopneumonie, bronchitida, infekce dýchacích cest, infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, herpes zoster</p> <p><u>Není známo</u> Reaktivace hepatitidy B</p> | <p><u>Časté</u> Neutropenická sepse, pneumonie (bakteriální, virové a mykotické infekce, včetně oportunních infekcí), bronchopneumonie, infekce dýchacích cest, infekce horních cest dýchacích</p> <p><u>Méně časté</u> Bronchitida, herpes zoster</p> <p><u>Není známo</u> Reaktivace hepatitidy B</p> |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) | <p><u>Méně časté</u> Bazocelulární karcinom kůže, spinocelulární karcinom kůže</p> | <p><u>Méně časté</u> Bazocelulární karcinom kůže, spinocelulární karcinom kůže</p> |
| Poruchy krve a lymfatického systému | <p><u>Velmi časté</u> Neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, anémie</p> <p><u>Časté</u> Febrilní neutropenie, pancytopenie*</p> | <p><u>Velmi časté</u> Neutropenie, trombocytopenie, anémie</p> <p><u>Časté</u> Febrilní neutropenie, leukopenie, pancytopenie*</p> |
| Poruchy imunitního systému | <p><u>Časté</u> Angioedém*, urtikárie*</p> | <p><u>Méně časté</u> Angioedém*, urtikárie*</p> |
| Poruchy metabolismu a výživy | <p><u>Velmi časté</u> Snížená chuť k jídlu</p> <p><u>Časté</u> Hyperkalemie, hyponatremie, hyperurikemie*</p> <p><u>Méně časté</u> Syndrom nádorového rozpadu*</p> | <p><u>Časté</u> Hyperkalemie, hyponatremie, hyperurikemie*</p> <p><u>Méně časté</u> Snížená chuť k jídlu, syndrom nádorového rozpadu*</p> |
| Psychiatrické poruchy | <p><u>Časté</u> Stav zmatenosti</p> | <p><u>Časté</u> Stav zmatenosti</p> |
| Poruchy nervového systému | <p><u>Časté</u> Snížený stupeň vědomí, periferní sensorická neuropatie, závratě, třes, intrakraniální krvácení*</p> <p><u>Méně časté</u> Cerebrovaskulární příhoda*</p> | <p><u>Časté</u> Snížený stupeň vědomí</p> <p><u>Méně časté</u> Periferní sensorická neuropatie, závratě, třes, cerebrovaskulární příhoda*, intrakraniální krvácení*</p> |
| Poruchy ucha a labyrintu | <p><u>Časté</u> Vertigo</p> | <p><u>Časté</u> Vertigo</p> |

| Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín | Veškeré nežádoucí účinky / Frekvence | Nežádoucí účinky 3.-4. stupně / Frekvence |
|---|--|---|
| Srdeční poruchy | <u>Časté</u> Srdeční selhání*, fibrilace síní*, infarkt myokardu* | <u>Časté</u> Srdeční selhání*, fibrilace síní* <u>Méně časté</u> Infarkt myokardu* |
| Cévní poruchy | <u>Časté</u> Hluboká žilní trombóza | <u>Méně časté</u> Hluboká žilní trombóza |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | <u>Velmi časté</u> Dušnost, kašel <u>Časté</u> Plicní embolie, epistaxe*, intersticiální plicní onemocnění | <u>Časté</u> Dušnost <u>Méně časté</u> Plicní embolie, kašel, epistaxe*, intersticiální plicní onemocnění |
| Gastrointestinální poruchy | <u>Velmi časté</u> Průjem, nauzea, zácpa <u>Časté</u> Zvracení, gastrointestinální krvácení | <u>Časté</u> Průjem, zvracení, zácpa <u>Méně časté</u> Nauzea, gastrointestinální krvácení |
| Poruchy jater a žlučových cest | <u>Méně časté</u> Hyperbilirubinemie, hepatitida* | <u>Méně časté</u> Hyperbilirubinemie |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | <u>Časté</u> Vyrážka, svědění <u>Není známo</u> Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky* Toxická epidermální nekrolýza* Stevens-Johnsonův syndrom* | <u>Časté</u> Vyrážka <u>Není známo</u> Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky* Toxická epidermální nekrolýza* Stevens-Johnsonův syndrom* |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | <u>Velmi časté</u> Bolest kostí, svalové křeče | <u>Časté</u> Bolest kostí <u>Méně časté</u> Svalové křeče |
| Poruchy ledvin a močových cest | <u>Časté</u> Renální selhání, retence moči | <u>Časté</u> Renální selhání <u>Méně časté</u> Retence moči |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | <u>Časté</u> Bolest v oblasti pánve | <u>Časté</u> Bolest v oblasti pánve |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | <u>Velmi časté</u> Únava, pyrexie, periferní edém | <u>Časté</u> Únava, pyrexie, periferní edém |

| Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín | Veškeré nežádoucí účinky / Frekvence | Nežádoucí účinky 3.-4. stupně / Frekvence |
|--|--|---|
| Vyšetření | <u>Časté</u> Snížený počet neutrofilů, snížený počet leukocytů, snížený počet trombocytů, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi* | <u>Časté</u> Snížený počet neutrofilů, snížený počet leukocytů, snížený počet trombocytů, zvýšená hladina alaninaminotransferázy <u>Méně časté</u> Zvýšená hladina kyseliny močové v krvi* |

*Zjištěno z údajů po uvedení přípravku na trh, s frekvencemi vycházejícími z údajů klinických studií.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Teratogenita

Pomalidomid je strukturálně podobný thalidomidu. Thalidomid je známá lidská teratogenní léčivá látka, 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 lidí teratogenní účinky pomalidomidu (viz bod 4.4).

Neutropenie a trombocytopenie

Neutropenie se vyskytla u 45,3 % pacientů, kterým byl podáván pomalidomid s nízkou dávkou dexamethasonu (Pom + LD-Dex) a u 19,5 % pacientů, kterým byla podávána vysoká dávka dexamethasonu (HD-Dex). Neutropenie byla 3. nebo 4. stupně u 41,7 % pacientů, kterým byl podáván Pom + LD-Dex, v porovnání se 14,8 %, kterým byl podáván HD-Dex. Neutropenie u pacientů ve skupině Pom + LD-Dex byla zřídka závažná (2,0 % pacientů), nevedla k ukončení léčby a byla spojena s přerušением léčby u 21 % pacientů a se snížením dávky u 7,7 % pacientů.

Febrilní neutropenie (FN) byla pozorována u 6,7 % pacientů, kterým byl podáván Pom + LD-Dex a u žádného z pacientů, kterým byl podáván HD-Dex. Veškeré FN byly hlášeny se závažností 3. a 4. stupně. FN byla hlášena jako závažná u 4,0 % pacientů. FN byla spojena s přerušением léčby u 3,7 % pacientů a se snížením dávky u 1,3 % a nebyla spojena s žádným ukončením léčby.

Trombocytopenie se vyskytla u 27,0 % pacientů, kterým byl podáván Pom + LD-Dex a u 26,8 % pacientů, kterým byl podáván HD-Dex. Trombocytopenie byla 3. a 4. stupně u 20,7 % pacientů, kterým byl podáván Pom + LD-Dex a u 24,2 % pacientů, kterým byl podáván HD-Dex. U pacientů léčených Pom + LD-Dex byla trombocytopenie závažná u 1,7 % pacientů, vedla ke snížení dávky u 6,3 % pacientů, k přerušением léčby u 8 % pacientů a k ukončením léčby u 0,7 % pacientů (viz body 4.2 a 4.4).

Infekce

Infekce byla nejčastější nehematologickou toxicitou a vyskytla se u 55,0 % pacientů, kterým byl podáván Pom + LD-Dex a u 48,3 % pacientů, kterým byl podáván HD-Dex. Přibližně polovina z těchto infekcí dosahovala 3. a 4. stupně, 24,0 % u pacientů léčených Pom + LD-Dex a 22,8 % u pacientů, kterým byl podáván HD-Dex.

U pacientů léčených Pom + LD-Dex byly nejčastěji hlášenými infekcemi pneumonie a infekce horních cest dýchacích (10,7 %, resp. 9,3 % pacientů), přičemž 24,3 % hlášených infekcí bylo závažných a fatálních (5. stupeň) a vyskytovaly se u 2,7 % léčených pacientů. U pacientů léčených Pom + LD-Dex vedly infekce k ukončením léčby u 2,0 % pacientů, k přerušением léčby u 14,3 % pacientů a ke snížení dávky u 1,3 % pacientů.

Tromboembolické příhody

Žilní embolickou nebo trombotickou příhodu (VTE) mělo 3,3 % pacientů, kterým byl podáván Pom + LD-Dex a 2,0 % pacientů, kterým byl podáván HD-Dex. Reakce 3. a 4. stupně se vyskytly u 1,3 % pacientů, kterým byl podáván Pom + LD-Dex a u žádného z pacientů, kterým byl podáván HD-Dex. U pacientů léčených Pom + LD-Dex byla VTE hlášena jako závažná u 1,7 % pacientů, nebyly hlášeny žádné fatální reakce v klinických studiích a VTE nebyla spojena s ukončením léčby.

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

Periferní neuropatie

Pacienti s probíhající periferní neuropatií ≥ 2 . stupně byli z klinických studií vyloučeni. Periferní neuropatie byla většinou 1. nebo 2. stupně a vyskytla se u 12,3 % pacientů, kterým byl podáván Pom + LD-Dex a u 10,7 % pacientů, kterým byl podáván HD-Dex. Reakce 3. a 4. stupně se vyskytly u 1,0 % pacientů, kterým byl podáván Pom + LD-Dex a u 1,3 % pacientů, kterým byl podáván HD-Dex. U pacientů léčených Pom + LD-Dex nebyla v klinických studiích žádná periferní neuropatie hlášena jako závažná; periferní neuropatie vedla k ukončení léčby u 0,3 % pacientů (viz bod 4.4).

Střední doba do nástupu neuropatie činila 2,1 týdnů, přičemž se pohybovala od 0,1 do 48,3 týdnů. Střední doba do nástupu byla ve studii kratší u pacientů, kterým byl podáván HD-Dex ve srovnání s Pom + LD-Dex (1,3 týdnů oproti 2,1 týdnům).

Střední doba do vyřešení činila ve studii 22,4 týdnů u pacientů, kterým byl podáván Pom + LD-Dex a 13,6 týdnů u pacientů, kterým byl podáván HD-Dex. Spodní limit 95% intervalu spolehlivosti činil 5,3 týdnů u pacientů léčených Pom + LD-Dex a 2,0 týdnů u pacientů, kterým byl podáván HD-Dex.

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 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).

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

Pomalidomid byl hodnocen v dávkách 50 mg podávaných v jediné dávce zdravým dobrovolníkům a 10 mg podávaných v opakovaných dávkách jednou denně pacientům s mnohočetným myelomem; nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí reakce v důsledku předávkování. 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 myelomy, 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*) buňkami) a inhibuje tvorbu prozánětlivých cytokinů (např. TNF- α a IL-6) monocyty. Pomalidomid také inhibuje angiogenezi blokováním migrace a adheze endotelových buněk.

Klinická účinnost a bezpečnost

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 ve skupině Pom + LD-Dex a 153 pacientů ve skupině HD-Dex. Většina pacientů byla mužského pohlaví (59 %) a bílé pleti (79 %); střední věk 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 nemoci.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu (*progression free survival*, PFS) podle kritérií IMWG (International Myeloma Working Group – Mezinárodní pracovní skupina zabývající se mnohočetným myelomem). V populaci určené k léčbě (ITT) činil medián doby PFS po revizi IRAC (Nezávislá revizní a posudková komise Independent Review Adjudication Committee) na základě kritérií IMWG 15,7 týdne (95% IS: 13,0; 20,1) ve skupině Pom + LD-Dex a vypočtená četnost přežití bez příhod po dobu 26 týdnů byla 35,99 % (\pm 3,46 %). Ve skupině HD-Dex byl medián doby PFS 8,0 týdne (95% IS: 7,0; 9,0) a vypočtená četnost přežití bez příhod po dobu 26 týdnů byla 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 2. Kaplan-Meierova křivka parametru PFS v populaci ITT je znázorněna na obrázku 1.

Tabulka 2: Doba přežití bez progresse po revizi IRAC na základě kritérií IMWG (stratifikovaný test log-rank) (populace ITT)

| | Pom + LD-Dex (n=302) | HD-Dex (n=153) |
|--|---------------------------------|---------------------------|
| Přežití bez progresse, 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 progresse (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.

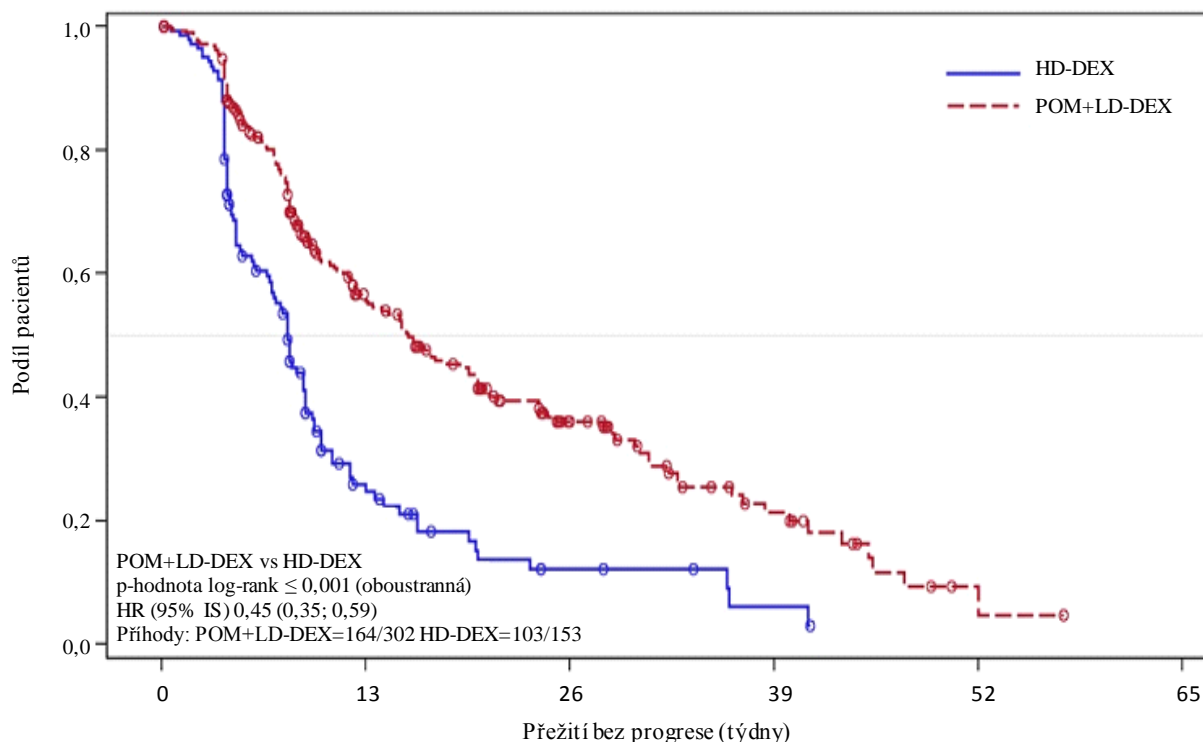
^a Medián podle Kaplan-Meierova odhadu.

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

^c Vychází z Coxova modelu poměrných rizik porovnávajícího rizikové funkce spojené s léčebnými skupinami, stratifikovaných podle věku (≤ 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. Údaje ke dni: 7. září 2012

Obrázek 1: Přežití bez progresse po revizi odezvy IRAC podle kritérií IMWG (stratifikovaný log-rank test) (populace ITT)



Údaje 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 uzávěrky

(7. září 2012). Medián doby celkového přežití podle Kaplan-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). Četnost přežití po dobu 1 roku bez příhody byla 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 3. Kaplan-Meierova křivka celkového přežití v populaci ITT je znázorněna na obrázku 2.

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 3: 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 Kaplan-Meierova odhadu.

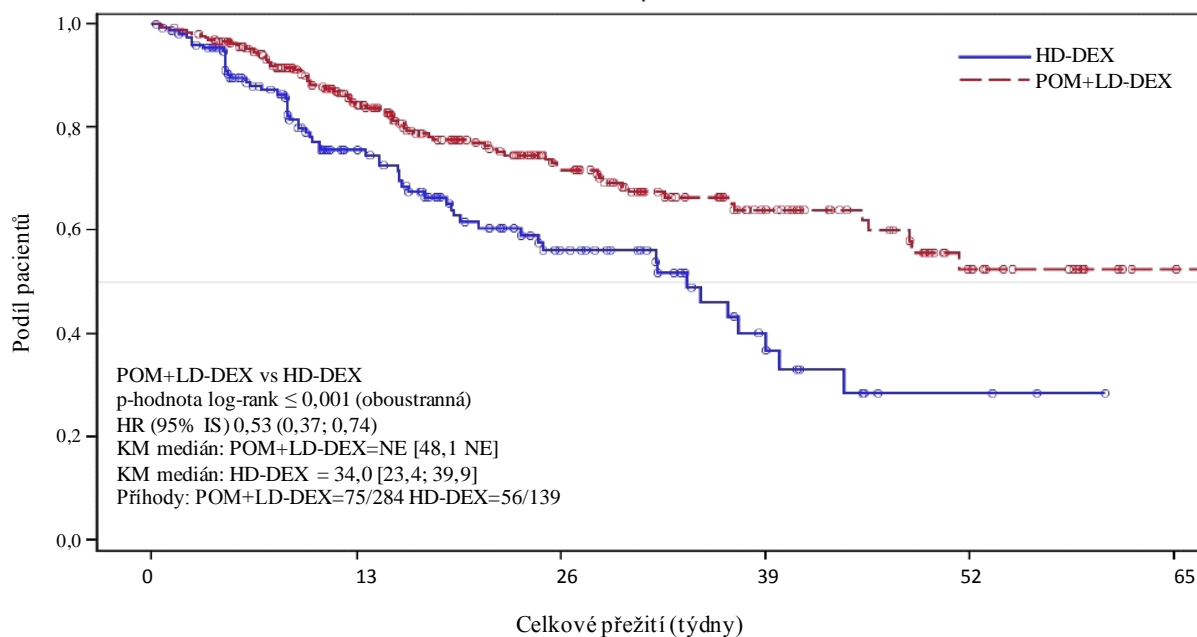
^b 95% interval spolehlivosti mediánu doby celkového přežití.

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

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

Údaje ke dni: 7. září 2012

Obrázek 2: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití (populace ITT)



Údaje ke dni: 7. září 2012

Pediatriká populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s pomalidomem u všech podskupin pediatriká populace u mnohočetného myelomu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

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 střední plazmatické C_{max} přibližně o 27 %, ale účinek na celkovou míru absorpce je s 8% poklesem střední AUC minimální. Pomalidomid lze tedy podávat bez ohledu na příjem potravy.

Distribuce

Střední 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 [¹⁴C]-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 inhibítoem 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 inhibítoem CYP1A2, za přítomnosti ketokonazolu zvýšilo střední expozici pomalidomidu o 107 % při 90% intervalu spolehlivosti [91 %; 124 %] v porovnání s kombinací pomalidomidu a ketokonazolu. Ve druhé studii, která hodnotila přispění samotného inhibítora 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 inhibítory CYP1A2 (např. ciprofloxacín, enoxacín 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 inhibítoem ani induktorem izoenzymů cytochromu P-450 a neinhibuje žádné transportéry léčiv, které byly studovány. Klinicky relevantní lékové interakce se při současném podávání pomalidomidu a substrátů těchto cest neočekávají.

Eliminace

Pomalidomid je vylučován se středním 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 hydrolýzy 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).

Farmakokinetika populace (PK)

Na základě farmakokinetických analýz populace za použití dvojkompartimentového modelu měli zdraví a pacienti s mnohočetným myelomem srovnatelnou zdánlivou clearance (CL/F) a zdánlivý centrální distribuční objem (V_2/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 (V_3/F) 8krát vyšším než u zdravých jedinců.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje o podávání pomalidomidu pediatrickým pacientům (< 18 let).

Starší lidé

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 ($\text{CrCl} \geq 60 \text{ ml/min}$). 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 ($\text{eGFR} \geq 30$ až $\leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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 ($\text{CrCl} < 30$ nebo $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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 ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$, 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 dávkování.

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. Průměrné 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

Toxikologické studie s opakovanými dávkami

U potkanů bylo dlouhodobé podávání pomalidomidu v dávkách 50, 250 a 1000 mg/kg/den po dobu 6 měsíců dobře tolerováno. Žádné nepříznivé nálezy nebyly zaznamenány až do 1000 mg/kg/den (175násobný poměr expozice pro 4mg klinickou dávku).

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, snížené lymfocyty v periferní krvi, chronický zánět tlustého střeva, histologická lymfoidní deplece a hypocelularita kostní dřeně) při vysokých

expozicích pomalidomidu (15násobný poměr expozice pro 4mg klinickou dávku). Tyto imunosupresivní účinky vedly u 4 opic k předčasné eutanázii v důsledku špatného zdravotního stavu (vodnatá stolice, nechůť k příjmu potravy, snížený příjem potravy a váhový úbytek). 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 dřene 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 prokázala, že všechny nálezy v souvislosti s léčbou byly reverzibilní po 8 týdnech vysazení dávky, výjma proliferace intrahepatálních žlučových cest, která byla pozorována u 1 zvířete ve skupině užívající 1 mg/kg/den. Hladina bez jakýchkoli nežádoucích účinků (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) byla 0,1 mg/kg/den (0,5násobný poměr expozice pro 4mg klinickou dávku).

Genotoxicita/kancerogenita

Pomalidomid nebyl mutagení 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 2000 mg/kg/den. Studie kancerogenity nebyly provedeny.

Fertilita a časný embryonální vývoj

Ve studiích fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů byl pomalidomid podáván samcům i samicím v dávkách 25, 250 a 1000 mg/kg/den. Vyšetření dělohy 13. den gestace prokázalo snížení středního 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 pro 4mg klinickou dávku). 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 připisány 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 1000 mg/kg/den) pozorovány malformace v podobě nepřítomnosti močového měchýře, nepřítomnosti štítné žlázy a fúze a vychýlení bederních a hrudních obratlů (středové a/nebo neurální oblouky).

V této studii nebyla pozorována žádná maternální toxicita. Hladina NOAEL pro maternální toxicitu byla tedy 1000 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 pro 4mg klinickou dávku). 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, nepřirostlý nebo chybějící prst) a související kosterní malformace (nezkostnatělý metakarpus, vychýlená falanga nebo metakarpus, chybějící prst, nezkostnatělá falanga a krátká nezkostnatělá nebo ohnutá tibie), mírnou dilataci laterálního ventrikulu v mozku, abnormální umístění pravé podklíčkové tepny, nepřítomnost středního plicního laloku, nízko posazené ledviny, změněnou morfologii jater, nekompletně nebo zcela nezkostnatělou pánev, zvýšený průměr nadpočetných hrudních žeber a snížený průměr zkostnatělých tarsů. Při dávkách 100 a 250 mg/kg/den bylo pozorováno mírné snížení maternálního váhového přírůstku, významné snížení triglyceridů 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 4mg klinické dávce).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek

Mannitol (E 421)
Předbobtnalý škrob
Natrium-stearyl-fumarát

Tobolka

Imnovid 1 mg tvrdé tobolek

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Indigokarmín (E 132)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Bílý a černý inkoust

Imnovid 2 mg tvrdé tobolek

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Indigokarmín (E 132)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Bílý inkoust

Imnovid 3 mg tvrdé tobolek

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Indigokarmín (E 132)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Bílý inkoust

Imnovid 4 mg tvrdé tobolek

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Indigokarmín (E 132)
Brilantní modř FCF (E 133)
Bílý inkoust

Potiskový inkoust

Imnovid 1 mg tvrdé tobolek

Bílý inkoust
Šelak
Oxid titaničitý (E 171)
Simetikon
Propylenglykol (E 1520)
Koncentrovaný roztok amoniaku (E 527)

Černý inkoust:

Šelak

Černý oxid železitý (E 172)

Propylenglykol (E 1520)

Koncentrovaný roztok amoniaku (E 527)

Imnovid 2 mg tvrdé tobolky, Imnovid 3 mg tvrdé tobolky, Imnovid 4 mg tvrdé tobolky

Bílý inkoust

Šelak

Oxid titaničitý (E 171)

Simetikon

Propylenglykol (E 1520)

Koncentrovaný roztok amoniaku (E 527)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tobolky jsou baleny v blistrech z polyvinylchloridu (PVC) / polychlortrifluorethylenu (PCTFE), s protlačovací hliníkovou fólií.

Velikost balení: 21 tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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.

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

Celgene Europe B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Imnovid 1 mg tvrdé tobolky

EU/1/13/850/001

Imnovid 2 mg tvrdé tobolky

EU/1/13/850/002

Imnovid 3 mg tvrdé tobolky

EU/1/13/850/003

Imnovid 4 mg tvrdé tobolky

EU/1/13/850/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. srpna 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 11/07/2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ 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 ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Velká Británie

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Nizozemsko

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**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti 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 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. Držitel rozhodnutí o registraci se na konkrétních bodech řízeného distribučního systému musí dohodnout s národní kompetentní autoritou a musí tento program v rámci dané země realizovat, aby zajistil že:
 - Před uvedením přípravku na trh dostanou všichni lékaři, kteří budou předepisovat pomalidomid a všichni lékárníci, kteří budou pomalidomid vydávat, sdělení adresované přímo zdravotnickým pracovníkům, jak je popsáno níže.
 - Před předepisováním (a pokud je to relevantní, po domluvě s národní kompetentní autoritou, před vydáváním) bude všem zdravotnickým pracovníkům, kteří budou předepisovat (a vydávat) pomalidomid, poskytnut balíček informací pro lékaře obsahující:
 - Vzdělávací materiály pro zdravotnické pracovníky
 - Vzdělávací brožury pro pacienty
 - Průkazky pacientů
 - Souhrn údajů o přípravku (SPC) a příbalovou informaci a označení na obalu.
2. Držitel rozhodnutí o registraci musí realizovat Program prevence početí (PPP) v každém členském státě. Podrobnosti PPP se dohodnou s příslušným orgánem v každém členském státě a zavedou před uvedením přípravku na trh.
3. Držitel rozhodnutí o registraci se na konečném znění textu sdělení přímo adresovaného zdravotnickým pracovníkům a balíčku informací pro lékaře dohodne s příslušným orgánem v každém členském státě a zajistí, že materiály budou obsahovat klíčové prvky popsané níže.
4. Držitel rozhodnutí o registraci se dohodne na způsobu zavedení systému průkazek pacientů v každém členském státě.

Klíčové prvky, které budou zahrnuty

Sdělení přímo adresovaná zdravotnickým pracovníkům (před uvedením přípravku na trh)

Sdělení přímo adresované zdravotnickým pracovníkům (DHPC) musí obsahovat dvě části:

- Hlavní text, jak je schválen Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP)
- Zvláštní národní požadavky dohodnuté s národní kompetentní autoritou ohledně:
 - Distribuce léčivého přípravku
 - Zajištění, aby před vydáním pomalidomidu byla provedena všechna příslušná opatření

Vzdělávací materiály pro zdravotnické pracovníky

Vzdělávací materiály pro zdravotnické pracovníky musí obsahovat následující prvky:

- Stručnou informaci o pomalidomidu a jeho schválené indikaci
- Maximální doba předepisování
 - 4 týdny u žen, které mohou otěhotnět
 - 12 týdnů u mužů a žen, kteří nemohou počít dítě
- Nutnost vyhnout se expozici plodu z důvodu teratogenních účinků pomalidomidu u zvířat a očekávaných teratogenních účincích pomalidomidu u lidí
- Povinnosti zdravotnického pracovníka ohledně předepisování pomalidomidu
 - Musí pacientům poskytnout úplné informace a poradenství
 - Pacient musí být způsobilý dodržovat požadavky pro bezpečné používání pomalidomidu
 - Musí pacientům poskytnout příslušné brožury pro pacienty a průkazku pacienta
- Poradenství související s bezpečností pro všechny pacienty
 - Popis a léčba trombocytopenie včetně četnosti výskytu v klinických studiích
 - Popis a léčba srdečního selhání
 - Likvidace nepoužitelného léčiva
 - Místní národně specifická opatření pro vydání předepsaného pomalidomidu
- Popis PPP a kategorizace pacientů na základě pohlaví a možnosti otěhotnění
 - Algoritmus k realizaci PPP

- Definice ženy, která může otěhotnět, a postup lékaře v případě, že si touto možností není jistý
- Poradenství týkající se bezpečnosti pro ženy, které mohou otěhotnět
 - Nutnost vyhnout se expozici plodu
 - Popis PPP
 - Nutnost účinné antikoncepce (dokonce i u žen s amenoreou) a definice účinné antikoncepce
 - Režim těhotenských testů
 - Informace o vhodných testech
 - Před začátkem léčby
 - Během léčby na základě metody antikoncepce
 - Po ukončení léčby
 - Nutnost okamžitého ukončení užívání pomalidomidu 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 kondomy, jestliže je sexuální partnerka muže těhotná nebo může otěhotnět a nepoužívá žádnou antikoncepci (i v případech, kdy muž podstoupil vasektomii)
 - Během léčby pomalidomidem
 - Jeden týden po poslední dávce
 - Informaci o tom, že pacienti nesmí darovat semeno nebo sperma během léčby (včetně období přerušování dávky) a 7 dní po vysazení pomalidomidu.
 - Informaci o tom, že když partnerka muže otěhotní během období, kdy muž užívá pomalidomid, nebo krátce poté, má muž okamžitě informovat ošetřujícího lékaře
- Požadavky v případě těhotenství
 - Instrukce, aby užívání pomalidomidu bylo u pacientek při podezření na těhotenství okamžitě ukončeno
 - Povinnost předat pacientku odborníkovi na teratologii a její diagnózu, pro posouzení rizika a příslušná doporučení
 - Místní kontaktní údaje pro hlášení jakéhokoliv podezření na těhotenství
 - Formulář ke hlášení těhotenství
- Potvrzující formulář pro pacienta, který má zajistit, že se pacientovi dostane příslušného poradenství, přiměřeného pohlaví a stavu plodnosti, týkající se léčby, antikoncepčních metod a předcházení těhotenství
- Formulář ke hlášení nežádoucích účinků

Vzdělávací brožury pro pacienty

Vzdělávací brožury pro pacienty mají být 3 typů:

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

Všechny brožury pro pacienty musí obsahovat následující prvky:

- Informaci o tom, že pomalidomid je teratogenní u zvířat a že se očekávají teratogenní účinky u lidí
- Informaci o tom, že pomalidomid může způsobit trombocytopenii a informaci o potřebě pravidelných krevních testů
- Popis průkazky pacienta a informace o její potřebě
- Likvidace nepoužitelného léčiva
- Pokyny pro zacházení s pomalidomidem pro pacienty, ošetřující personál a rodinné příslušníky
- Národní nebo jiná platná specifická opatření pro vydání předepsaného pomalidomidu
- Informaci o tom, že pacient nesmí dávat pomalidomid jiným osobám
- Informaci o tom, že pacient nesmí darovat krev během léčby (včetně období přerušování dávky) a dalších 7 dní po ukončení léčby pomalidomidem

- Informaci o tom, že pacient musí informovat svého lékaře o jakýchkoliv nežádoucích účincích

Následující informace mají být poskytnuty v příslušné brožuře:

Brožura pro ženy, které mohou otěhotnět

- Nutnost vyhnout se expozici plodu
- Popis PPP
- Nutnost účinné antikoncepce a definice účinné antikoncepce
- Režim těhotenských testů
 - Před zahájením léčby
 - Během léčby (včetně období přerušování dávky) každé 4 týdny, kromě případů potvrzené sterilizace podvazem vejcovodů
 - Po ukončení léčby
- Nutnost okamžitého ukončení užívání pomalidomidu při podezření na těhotenství
- Nutnost okamžitě informovat ošetřujícího lékaře při podezření na těhotenství

Brožura pro muže

- Nutnost vyhnout se expozici plodu
- Nutnost používat kondomy jestliže je sexuální partnerka muže těhotná nebo může otěhotnět a nepoužívá žádnou antikoncepci (i v případech, kdy muž podstoupil vasektomii)
 - Během léčby pomalidomidem (včetně období přerušování dávky)
 - Po dobu 7 dní po poslední dávce
- Informaci o tom, že když partnerka muže otěhotní, muž má okamžitě informovat ošetřujícího lékaře
- Pacienti muži nesmí darovat semeno nebo sperma během léčby (včetně období přerušování dávky) a 7 dní po vysazení pomalidomidu.

Průkazka pacienta

Průkazka pacienta musí obsahovat následující prvky:

- Potvrzení o provedení příslušného poradenství
- Dokumentace o stavu fertility pacientky
- Datum těhotenských testů a jejich výsledky
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

| Popis | Termín splnění |
|--|---|
| Vést neintervenci poregistrační registraci pacientů s relabujícím a refraktemím mnohočetným myelomem léčených pomalidomidem, s cílem sledovat výskyt nežádoucích účinků léku v „podmínkách reálné praxe“, realizaci programu PPP společnosti Celgene a systém řízení národní distribuce, v souladu s příslušným národním kompetentním orgánem (tj. sledovat vyplňování průkazky pacienta). | Závěrečná zpráva klinické studie: 31. srpna 2023 |

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imnovid 1 mg tvrdé tobolky

pomalidomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pomalidomidum 1 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

21 tvrdých tobolek.

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 přípravek Innovid.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

Veškeré nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/850/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Imnovid 1 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Imnovid 1 mg tvrdé tobolky
pomalidomidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Celgene Europe B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Imnovid 2 mg tvrdé tobolky

pomalidomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pomalidomidum 2 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

21 tvrdých tobolek.

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 přípravek Innovid.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

Veškeré nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/850/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Imnovid 2 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Imnovid 2 mg tvrdé tobolky

pomalidomidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Celgene Europe B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Imnovid 3 mg tvrdé tobolky

pomalidomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pomalidomidum 3 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

21 tvrdých tobolek.

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 přípravek Innovid.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

Veškeré nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/850/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Imnovid 3 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Imnovid 3 mg tvrdé tobolky
pomalidomidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Celgene Europe B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Imnovid 4 mg tvrdé tobolky

pomalidomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pomalidomidum 4 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

21 tvrdých tobolek.

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 přípravek Innovid.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

Veškeré nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/850/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Imnovid 4 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Imnovid 4 mg tvrdé tobolky

pomalidomidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Celgene Europe B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Imnovid 1 mg tvrdé tobolky
Imnovid 2 mg tvrdé tobolky
Imnovid 3 mg tvrdé tobolky
Imnovid 4 mg tvrdé tobolky
pomalidomidum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Očekává se, že přípravek Innovid 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, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- 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, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.
- 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 Innovid a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Innovid užívat
3. Jak se přípravek Innovid užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Innovid uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Innovid a k čemu se používá

Co je přípravek Innovid

Přípravek Innovid obsahuje léčivou látku „pomalidomid“. Tento léčivý přípravek je příbuzný s thalidomidem a patří ke skupině léků, které ovlivňují imunitní systém (přirozená obrana těla).

K čemu se přípravek Innovid používá

Přípravek Innovid se používá s dalším lékem zvaným „dexamethason“ (protizánětlivý lék) k léčbě dospělých pacientů s určitým typem zhoubného nádorového onemocnění, které se nazývá mnohočetný myelom. Používá se u lidí, u nichž došlo ke zhoršení myelomu navzdory tomu, že již podstoupili alespoň dva odlišné druhy léčby, včetně léků lenalidomid a bortezomib.

Co je mnohočetný myelom

Mnohočetný myelom je typ zhoubného nádorového onemocnění, které postihuje určitý typ bílé krvinky (zvaný plazmocyt). 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 Imnovid působí

Přípravek Imnovid při použití s dexamethasonem působí několika různými způsoby:

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

Přípravek Imnovid při použití s dexamethasonem může zastavit zhoršování mnohočetného myelomu:

- Přípravek Imnovid při použití s dexamethasonem v průměru pozastavil znovuobjevení mnohočetného myelomu až o 16 týdnů ve srovnání s 8 týdny u pacientů, kteří používali pouze dexamethason.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Imnovid užívat

Neužívejte přípravek Imnovid

- jestliže jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět – **očekávají se totiž škodlivé účinky přípravku Imnovid 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 antikoncepční opatření (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 Imnovid se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

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

- jste kdykoli v minulosti zaznamenal(a) krevní sraženiny. Během léčby přípravkem Imnovid u Vás 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 Imnovid, aby se snížila pravděpodobnost výskytu krevních sraženin.
- jste už někdy zaznamenal(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), trpíte srdečním selháním, měl(a) jste dýchací potíže nebo pokud kouříte, máte vysoký krevní tlak nebo vysoké hladiny cholesterolu.
- máte vysoký celkový počet nádorů v celém těle, včetně kostní dřeně. To může vést ke stavu, kdy dochází k rozpadu nádorů, 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 trpíte nebo jste trpěl(a) neuropatií (poškození nervů způsobující mravenčení nebo bolest rukou nebo nohou).
- máte nebo jste měl(a) hepatitidu B (žloutenku typu B). Léčba přípravkem Imnovid 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 přecitlivělosti na lék, toxická epidermální

nekrolýza (TEN) nebo Stevens-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 rakoviny. Lékař proto musí pečlivě vyhodnotit přínosy a rizika, je-li Vám tento přípravek předepsán.

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 Imnovid.

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

Pokud otěhotníte navzdory preventivním opatřením:

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

Kojení

Není známo, zda Imnovid nepřechází do lidského mateřského mléka. Informujte svého lékaře, pokud kojíte nebo máte v plánu kojit. Lékař Vám poradí, zda máte s kojením přestat nebo můžete dále kojit.

Muži

Imnovid přechází do mužského semene.

- 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 Imnovid, ihned to sdělte svému lékaři. Také Vaše partnerka to musí ihned sdělit svému lékaři.

Nesmíte darovat semeno nebo sperma během léčby a 7 dní po ukončení léčby.

Darování krve a krevní testy

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

Před léčbou přípravkem Imnovid a během ní budete absolvovat pravidelné krevní testy. Přípravek totiž může způsobit pokles počtu krevních buněk, 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 Imnovid.

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

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a přípravek Imnovid

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

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

- některá antimykotika (přípravky k léčbě plísni), 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 Imnovid pociťují únavu, závratě, mdloby, zmatenost nebo sníženou pozornost. Pokud k tomu u Vás dojde, neřid'te dopravní prostředek ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek Imnovid obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Imnovid užívá

Přípravek Imnovid Vám musí podat lékař se zkušeností s léčbou mnohočetného myelomu.

Přípravek Imnovid se užívá v kombinaci s jiným lékem zvaným dexamethason. Více informací o používání a účincích dexamethasonu naleznete v jeho příbalové informaci.

Vždy užívejte Vaše léky přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek Imnovid a dexamethason se užívají v léčebných cyklech.

- Každý cyklus trvá 28 dní (4 týdny).

Jaké množství léku užít

Imnovid

Doporučená dávka přípravku Imnovid je 4 mg denně. V každém 4týdenním cyklu má být přípravek Imnovid užíván jednou denně po dobu 3 týdnů a poté má být na jeden týden vysazen. To znamená:

- 1.–21. den: užívejte přípravek Imnovid jednou denně.
- 22.–28. den: přípravek Imnovid neužívejte.

Dexamethason

Obvyklá počáteční dávka dexamethasonu je 40 mg denně. V každém 4týdenním cyklu má být užitá jedna dávka dexamethasonu první den každého týdne. To znamená:

- 1., 8., 15. a 22. den každého cyklu: užívejte dávku dexamethasonu.
- 2.–7., 9.–14., 16.–21. a 23.–28. den: dexamethason neužívejte.

Starší pacienti

Pro pacienty nad 75 let je obvyklá počáteční dávka dexamethasonu snížena na 20 mg denně.

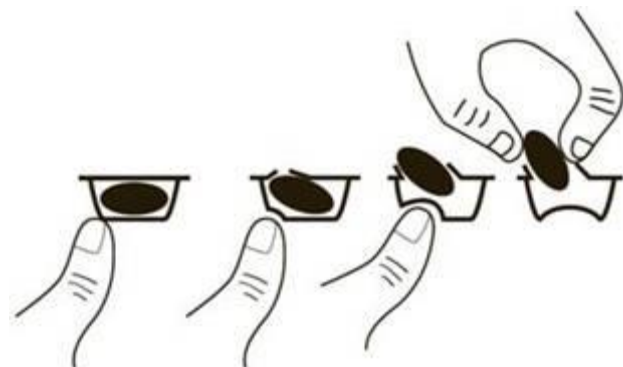
Po dokončení každého cyklu zahajte nový cyklus.

Lékař Vám může snížit dávku přípravku Imnovid nebo dexamethasonu nebo může léčbu přerušit, 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 Vaš zdravotní stav během užívání tohoto přípravku velmi důkladně sledovat.

Jak a kdy přípravek Imnovid užívat

- Tobolky nelámejte, neotevírejte ani nežvýkejte. Pokud se prášek z rozlomené tobolky přípravku Imnovid dostane do kontaktu s kůží, místo okamžitě a důkladně omyjte mýdlem a vodou.
- Tobolky polykejte vcelku, pokud možno s vodou.
- Tobolky můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.
- Přípravek Imnovid užívejte každý den přibližně ve stejnou dobu.

Pro vyjmutí tobolky z blistru zatlačte pouze na jednu stranu tobolky a tím ji protlačte fólií. Nepokoušejte se tlačit na středovou část tobolky, tím byste ji mohl(a) rozlomit.



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

Doba trvání léčby přípravkem Imnovid

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

Jestliže jste užil(a) více přípravku Imnovid, než jste měl(a)

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

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Imnovid

Pokud přípravek Imnovid 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 Imnovid 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, které mohou postihnout více než 1 z 10 osob

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

- horečka, bolest v krku, kašel nebo jakékoli jiné známky infekce (v důsledku sníženého počtu 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“),
- 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 závažného typu alergické reakce, tzv. angioedému).

Další méně časté závažné nežádoucí účinky

- Opětný výskyt hepatitidy B, která může způsobit zežloutnutí kůže a očí, 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.
- Některé typy kožních nádorů (spinozellulární karcinom a bazocellulární karcinom), které mohou způsobit změny ve vzhledu kůže nebo kožní výrůstky. Pokud si při užívání přípravku Imnovid všimnete jakýchkoli změn na kůži, sdělte to co nejdříve svému lékaři.

Další nežádoucí účinky

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

- plicní infekce,
- pokles počtu červených krvinek, který může zapříčinit anémii, vedoucí k únavě a slabosti,
- ztráta chuti k jídlu,
- dechová nedostatečnost (dušnost),
- zácpa, průjem nebo pocit na zvracení,
- svalové křeče, bolesti kostí,
- otoky celého těla včetně otoků paží a nohou.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- nitrolební krvácení
- infekce nosu, vedlejších nosních dutin a krku,
- rychlý a nepravidelný srdeční rytmus (fibrilace síní),
- srdeční příhoda (bolest na hrudi šířící se do paží, krku, čelisti, pocit pocení a dechové nedostatečnosti, pocit na zvracení nebo zvracení),
- vyrážka (kopřivka),
- Pokles počtu červených a bílých krvinek a zároveň i krevních destiček (pancytopenie). Budete mít větší sklony ke krvácení a vzniku modřin. Možná budete cítit únavu, slabost a dušnost. Taktéž budete více náchylní k nákaze infekcemi.
- infekce krve způsobená bakteriemi,
- 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,
- pocit zmatenosti,
- ztráta vědomí,
- necitlivost, mravenčení nebo pálivý pocit na kůži, bolest rukou nebo nohou, závratě, třes,
- pocit točení hlavy, související s obtížemi stát a normálně se pohybovat,
- zvracení,
- vyrážka,
- svědění kůže,
- selhání ledvin,
- neschopnost močit,
- bolest v oblasti pánve,
- abnormální výsledky jaterních testů,
- pásový opar.

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

- cévní mozková příhoda,
- Zánět jater (hepatitida), který může způsobit svědění kůže, zežloutnutí kůže a bělma očí (žloutenka), světle zbarvenou stolicí, tmavě zbarvenou moč a bolest břicha.
- Rozpad rakovinných buněk, který se projevuje uvolňováním toxických látek do krevního oběhu (syndrom nádorového rozpadu). To může mít za následek problémy s ledvinami.

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

- 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 přecitlivělosti na lék, toxická epidermální nekrolýza nebo Stevens-Johnsonův syndrom). Pokud se u Vás rozvinou tyto příznaky, ihned přestaňte pomalidomid užívat a kontaktujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc. Viz také bod 2.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. 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 Imnovid uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si na obalu všimnete poškození nebo známek nežádoucí manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Veškerý nepoužitý přípravek musí být na konci léčby vrácen lékárníkovi. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Imnovid obsahuje

- Léčivou látkou je pomalidomidum.
- Dalšími složkami jsou mannitol (E 421), předbobtnalý škrob a natrium-stearyl-fumarát.

Imnovid 1 mg tvrdá tobolka:

- Jedna tobolka obsahuje pomalidomidum 1 mg.
- Tobolka obsahuje: želatinu, oxid titaničitý (E 171), indigokarmín (E 132), žlutý oxid železitý (E 172) a bílý a černý inkoust.
- Potiskový inkoust obsahuje: šelak, oxid titaničitý (E 171), simetikon, propylenglykol (E 1520) a koncentrovaný roztok amoniaku (E 527) (bílý inkoust) a šelak, černý oxid železitý (E 172), propylenglykol (E 1520) a koncentrovaný roztok amoniaku (E 527) (černý inkoust).

Imnovid 2 mg tvrdá tobolka:

- Jedna tobolka obsahuje pomalidomidum 2 mg.
- Tobolka obsahuje: želatinu, oxid titaničitý (E 171), indigokarmín (E 132), žlutý oxid železitý (E 172), erythrosin (E 127) a bílý inkoust.
- Potiskový inkoust obsahuje: bílý inkoust - šelak, oxid titaničitý (E 171), simetikon, propylenglykol (E 1520) a koncentrovaný roztok amoniaku (E 527).

Imnovid 3 mg tvrdá tobolka:

- Jedna tobolka obsahuje pomalidomidum 3 mg.
- Tobolka obsahuje: želatinu, oxid titaničitý (E 171), indigokarmín (E 132), žlutý oxid železitý (E 172) a bílý inkoust.
- Potiskový inkoust obsahuje: bílý inkoust - šelak, oxid titaničitý (E 171), simetikon, propylenglykol (E 1520) a koncentrovaný roztok amoniaku (E 527).

Imnovid 4 mg tvrdá tobolka:

- Jedna tobolka obsahuje pomalidomidum 4 mg.
- Tobolka obsahuje: želatinu, oxid titaničitý (E 171), indigokarmín (E 132), brilantní modř FCF (E 133) a bílý inkoust.
- Potiskový inkoust obsahuje: bílý inkoust - šelak, oxid titaničitý (E 171), simetikon, propylenglykol (E 1520) a koncentrovaný roztok amoniaku (E 527).

Jak přípravek Imnovid vypadá a co obsahuje toto balení

Imnovid 1 mg tvrdé tobolky: tmavě modré neprůhledné víčko a žluté neprůhledné tělo s nápisem „POML 1 mg“.

Imnovid 2 mg tvrdé tobolky: tmavě modré neprůhledné víčko a oranžové neprůhledné tělo s nápisem „POML 2 mg“.

Imnovid 3 mg tvrdé tobolky: tmavě modré neprůhledné víčko a zelené neprůhledné tělo s nápisem „POML 3 mg“.

Imnovid 4 mg tvrdé tobolky: tmavě modré neprůhledné víčko a modré neprůhledné tělo s nápisem „POML 4 mg“.

Balení obsahuje 21 tobolek.

Držitel rozhodnutí o registraci

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Nizozemsko

Výrobce

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Nizozemsko

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Velká Británie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.