

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Imnovid 1 mg tvrdé kapsuly
Imnovid 2 mg tvrdé kapsuly
Imnovid 3 mg tvrdé kapsuly
Imnovid 4 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Imnovid 1 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 1 mg pomalidomidu.

Imnovid 2 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 2 mg pomalidomidu.

Imnovid 3 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 3 mg pomalidomidu.

Imnovid 4 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 4 mg pomalidomidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Imnovid 1 mg tvrdé kapsuly

Tmavomodrý nepriehľadný uzáver a žlté nepriehľadné telo s potlačou „POML“ bielym atramentom a „1 mg“ čiernym atramentom, tvrdá želatínová kapsula veľkosti 4.

Imnovid 2 mg tvrdé kapsuly

Tmavomodrý nepriehľadný uzáver a oranžové nepriehľadné telo s potlačou „POML 2 mg“ bielym atramentom, tvrdá želatínová kapsula veľkosti 2.

Imnovid 3 mg tvrdé kapsuly

Tmavomodrý nepriehľadný uzáver a zelené nepriehľadné telo s potlačou „POML 3 mg“ bielym atramentom, tvrdá želatínová kapsula veľkosti 2.

Imnovid 4 mg tvrdé kapsuly

Tmavomodrý nepriehľadný uzáver a modré nepriehľadné telo s potlačou „POML 4 mg“ bielym atramentom, tvrdá želatínová kapsula veľkosti 2.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

Dávkovanie

- *Pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom*

Odporúčaná začiatková dávka je 4 mg Imnovidu raz denne užívaná perorálne v 1. až 14. deň opakovaných 21-dňových cyklov.

Pomalidomid sa podáva v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom, ako je zobrazené v tabuľke 1. Odporúčaná začiatková dávka bortezomibu je 1,3 mg/m² raz denne podávaná intravenózne alebo subkutánne, v dňoch uvedených v tabuľke 1. Odporúčaná dávka dexametazónu je raz denne 20 mg užívaná perorálne, v dňoch uvedených v tabuľke 1.

V liečbe pomalidomidom v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom sa má pokračovať pokiaľ nenastane progresia ochorenia alebo neakceptovateľná toxicita.

Tabuľka 1. Odporúčané dávkovanie pre Imnovid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom

Cyklus 1-8	Deň (z 21-dňového cyklu)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomid (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•			•				•			•										
Dexametazón (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									

Od cyklu č. 9	Deň (z 21-dňového cyklu)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomid (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•							•													
Dexametazón (20 mg) *	•	•						•	•												

*Pre informácie pre pacientov > 75 rokov pozri Osobitné populácie

Úprava dávky pomalidomidu alebo prerušenie jeho podávania

Pred začatím nového cyklu pomalidomidu musí byť počet neutrofilov $\geq 1 \times 10^9/l$ a počet trombocytov musí byť $\geq 50 \times 10^9/l$.

Pokyny na prerušenie liečby alebo zníženie dávky v súvislosti s nežiaducimi reakciami pomalidomidu sú uvedené v tabuľke 2 a dávkovanie je uvedené v tabuľke 3 nižšie:

Tabuľka 2. Pokyny pre úpravu dávky pomalidomidu[∞]

Toxicita	Úprava dávky
<p><u>Neutropénia*</u> ANC** < 0,5 x 10⁹/l alebo febrilná neutropénia (horúčka ≥ 38,5 °C a ANC < 1 x 10⁹/l)</p>	Prerušte liečbu pomalidomidom na zvyšok cyklu. Každý týždeň sledujte CBC***.
Návrat ANC na ≥ 1 x 10 ⁹ /l	Pokračujte v liečbe pomalidomidom v dávke o jednu úroveň nižšej ako bola predchádzajúca dávka.
Každý ďalší pokles na < 0,5 x 10 ⁹ /l	Prerušte liečbu pomalidomidom.
Návrat ANC na ≥ 1 x 10 ⁹ /l	Pokračujte v liečbe pomalidomidom v dávke o jednu úroveň nižšej ako bola predchádzajúca dávka.
<p><u>Trombocytopénia</u> Počet trombocytov < 25 x 10⁹/l</p>	Prerušte liečbu pomalidomidom na zvyšok cyklu. Každý týždeň sledujte CBC***.
Návrat počtu trombocytov na ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Pokračujte v liečbe pomalidomidom v dávke o jednu úroveň nižšej ako bola predchádzajúca dávka.
Každý ďalší pokles na < 25 x 10 ⁹ /l	Prerušte liečbu pomalidomidom.
Návrat počtu trombocytov na ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Pokračujte v liečbe pomalidomidom v dávke o jednu úroveň nižšej ako bola predchádzajúca dávka.
<p><u>Vyrážka</u> Vyrážka = 2.-3. stupeň</p>	Zvážte ukončenie alebo prerušenie liečby pomalidomidom.
Vyrážka = 4. stupeň alebo výskyt pľuzgierov (vrátane angioedému, exfoliatívneho alebo bulózneho kožného výsevu alebo pri podozrení na Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN) alebo liekovú reakciu s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS)	Trvalo ukončíte liečbu pomalidomidom (pozri časť 4.4).
<p><u>Iné</u> Iné nežiaduce reakcie ≥ 3. stupeň súvisiace s pomalidomidom</p>	Prerušte liečbu pomalidomidom na zvyšok cyklu. Pokračujte v liečbe v ďalšom cykle v dávke o jednu úroveň nižšej ako predchádzajúca dávka (nežiaduca reakcia musí vymiznúť alebo sa musí zlepšiť na stupeň ≤ 2 pred ďalším cyklom).

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

* V prípade neutropénie má lekár zvážiť použitie rastových faktorov. **ANC – absolútny počet neutrofilov; ***CBC –kompletný krvný obraz.

Tabuľka 3. Zníženie dávky pomalidomidu[∞]

Úroveň dávky	Perorálna dávka a pomalidomidu
Začiatková dávka	4 mg
Úroveň dávky -1	3 mg
Úroveň dávky -2	2 mg
Úroveň dávky -3	1 mg

*Zníženie dávky v tejto tabuľke je aplikovateľné na pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom a na pomalidomid v kombinácii s dexametazónom.

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

Silné inhibítory CYP1A2

Ak sa súbežne s pomalidomidom podávajú silné inhibítory CYP1A2 (napr. ciprofloxacín, enoxacín a fluvoxamín), znížte dávku pomalidomidu o 50 % (pozri časti 4.5 a 5.2)

Úprava dávky bortezomibu alebo prerušenie jeho podávania

Pokyny pre lekárov na prerušenie liečby alebo zníženie dávky v súvislosti s nežiaducimi reakciami bortezomibu sú v súhrne charakteristických vlastností bortezomibu.

Úprava dávky dexametazónu alebo prerušenie jeho podávania

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

Tabuľka 4. Pokyny pre úpravu dávky dexametazónu

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

Ak zotavenie z toxicity trvá viac ako 14 dní, pokračujte v dávke dexametazónu o jednu úroveň nižšej ako bola predchádzajúca dávka.

Tabuľka 5. Zníženie dávky dexametazónu

Úroveň dávky	≤ 75 rokov Dávka (cyklus 1-8: dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 z 21-dňového cyklu Cyklus ≥ 9: deň 1, 2, 8, 9 of z 21- dňového cyklu)	> 75 rokov Dávka (cyklus 1-8: dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 z 21-dňového cyklu Cyklus ≥ 9: deň 1, 2, 8, 9 of z 21- dňového cyklu)
Začiatková dávka	20 mg	10 mg
Úroveň dávky -1	12 mg	6 mg
Úroveň dávky -2	8 mg	4 mg

Dexametazón sa musí vysadiť, ak pacient vo veku ≤ 75 rokov netoleruje dávku 8 mg alebo pacient vo veku > 75 rokov netoleruje dávku 4 mg.

V prípade trvalého ukončenie ktorejkoľvek zložky liečby je rozhodnutie o pokračovaní v liečbe ostatnými liekmi na uvážení lekára.

- *Pomalidomid v kombinácii s dexametazónom*

Odporúčaná začiatková dávka je 4 mg Imnovidu raz denne užívaná perorálne v dňoch 1 až 21 opakovaných 28-dňových cyklov.

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

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

Úprava dávky pomalidomidu alebo prerušenie jeho podávania

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

Úprava dávky dexametazónu alebo prerušenie jeho podávania

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

Tabuľka 6. Zníženie dávky dexametazónu

Úroveň dávky	≤ 75 rokov Dni 1, 8, 15 a 22 z každého 28-dňového liečebného cyklu	> 75 rokov Dni 1, 8, 15 a 22 z každého 28-dňového liečebného cyklu
Začiatková dávka	40 mg	20 mg
Úroveň dávky -1	20 mg	12 mg
Úroveň dávky -2	10 mg	8 mg

Dexametazón sa musí vysadiť, ak pacient vo veku ≤ 75 rokov netoleruje dávku 10 mg alebo pacient vo veku > 75 rokov netoleruje dávku 8 mg.

Osobitné populácie

Starší ľudia

- *Pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom*

Nie je potrebná žiadna úprava dávky pomalidomidu.

Informácie o bortezomibe podávanom v kombinácii s Imnovidom sú uvedené v príslušnom aktuálnom súhrne charakteristických vlastností lieku.

U pacientov vo veku > 75 rokov je začiatková dávka dexametazónu:

- Cyklus 1 až 8: 10 mg raz denne v dňoch 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 a 12 každého 21-dňového cyklu
- Cyklus 9 a ďalšie: 10 mg raz denne v dňoch 1, 2, 8 a 9 každého 21-dňového cyklu.

- *Pomalidomid v kombinácii s dexametazónom*

Nie je potrebná žiadna úprava dávky pomalidomidu.

U pacientov vo veku > 75 rokov je úvodná dávka dexametazónu:

- 20 mg raz denne v 1., 8., 15. a 22. deň každého 28-dňového liečebného cyklu.

Porucha funkcie pečene

Pacienti s hodnotou celkového bilirubínu v sére > 1,5 x horný limit normálneho rozmedzia boli vylúčení z klinických štúdií. Porucha funkcie pečene má mierny účinok na farmakokinetiku pomalidomidu (pozri časť 5.2). U pacientov s poruchou funkcie pečene, definovanou podľa kritérií Childa-Pugha, nie je potrebná úprava začiatkovej dávky pomalidomidu. Avšak pacienti s poruchou funkcie pečene majú byť starostlivo sledovaní pre prípad výskytu nežiaducich reakcií, a podľa potreby sa má znížiť dávka alebo prerušiť podávanie pomalidomidu.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. V deň hemodialýzy majú pacienti užiť dávku pomalidomidu po hemodialýze.

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tvrde kapsuly Imnovid sa majú užívať perorálne každý deň v rovnakom čase. Kapsuly sa nemajú otvárať, lámať ani hrýzť (pozri časť 6.6). Kapsuly sa majú prehltnúť celé, najlepšie je zapíť ich vodou, môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla. Ak pacient zabudne užiť dávku pomalidomidu v jeden deň, potom má užiť nasledujúci deň normálnu predpísanú dávku. Pacienti si nemajú upravovať dávku, aby nahradili vynechanú dávku z predchádzajúcich dní.

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

Informácie o ďalších liekoch podávaných v kombinácii s Imnovidom sú uvedené v príslušnom aktuálnom súhrne charakteristických vlastností lieku.

4.3 Kontraindikácie

- Gravidita.
- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, pokiaľ nie sú splnené všetky podmienky programu prevencie gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Mužskí pacienti, ktorí nie sú schopní dodržiavať alebo splňať požadované antikoncepčné opatrenia (pozri časť 4.4).

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Informácie o ďalších liekoch podávaných v kombinácii s Imnovidom sú uvedené v príslušnom aktuálnom súhrne charakteristických vlastností lieku.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Teratogenita

Pomalidomid sa nesmie užívať počas gravidity, pretože sa očakáva teratogénny účinok. Pomalidomid je štrukturálne príbuzný s talidomidom. Talidomid je známy ľudský teratogén, ktorý spôsobuje závažné život ohrozujúce vrodené chyby. Zistilo sa, že pomalidomid je teratogénny u potkanov a králikov, keď sa podáva počas obdobia hlavnej organogenézy (pozri časť 5.3).

Podmienky Programu prevencie gravidity musia byť splnené u všetkých pacientok, pokiaľ neexistuje spoľahlivý dôkaz, že žena nemôže otehotnieť.

Kritériá pre ženy, ktoré nemôžu otehotnieť

Pacientka alebo partnerka pacienta nemôže otehotnieť, ak spĺňa aspoň jedno z nasledovných kritérií:

- Vek ≥ 50 rokov a prirodzená amenorea ≥ 1 roka (amenorea po liečbe rakoviny alebo počas dojčenia nevylučuje plodnosť)
- Predčasná zlyhanie vaječníkov potvrdené špecialistom – gynekológom.
- Predošlá bilaterálna salpingo-ooforektómia alebo hysterektómia.
- Genotyp XY, Turnerov syndróm, agenéza matrice.

Poradenstvo

U žien, ktoré môžu otehotnieť, je pomalidomid kontraindikovaný, pokiaľ nie sú splnené všetky nasledovné podmienky:

- Uvedomuje si očakávané teratogénne riziko pre plod.
- Uvedomuje si potrebu účinnej antikoncepcie používanej bez prerušenia počas najmenej 4 týždňov pred začatím liečby, počas celého trvania liečby a počas aspoň 4 týždňov po ukončení liečby.
- Aj keď má žena, ktorá môže otehotnieť, amenoreu, musí dodržiavať všetky podmienky účinnej antikoncepcie.
- Má byť schopná dodržiavať účinné antikoncepčné opatrenia.
- Je informovaná a uvedomuje si potenciálne dôsledky gravidity a potrebu rýchlej konzultácie v prípade novej gravidity.
- Uvedomuje si potrebu liečby, hneď ako je pomalidomid vydaný po negatívnom tehotenskom teste.
- Uvedomuje si potrebu a súhlasí s tehotenskými testami aspoň každé 4 týždne, s výnimkou prípadu potvrdenej sterilizácie vajíčkovodov.
- Potvrdí, že rozumie rizikám a potrebným preventívnym opatreniam spojeným s užívaním pomalidomidu.

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

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

Farmakokinetické údaje preukázali, že u mužov užívajúcich pomalidomid je počas liečby pomalidomid prítomný v ľudskej sperme. V rámci prevencie a vzhľadom na osobitné populácie s potenciálne predĺženou elimináciou, ako je porucha funkcie pečene, musia všetci pacienti mužského pohlavia užívajúci pomalidomid spĺňať nasledovné podmienky:

- Uvedomuje si očakávané teratogénne riziko v prípade pohlavného styku s tehotnou ženou alebo ženou, ktorá môže otehotnieť.
- Uvedomuje si potrebu používania kondómu, ak má pohlavný styk s tehotnou ženou alebo ženou, ktorá môže otehotnieť, a ktorá nepoužíva účinnú antikoncepciu, počas celej liečby, počas jej prerušenia a počas 7 dní po prerušení dávkovania a/alebo po ukončení liečby. Týka sa to aj mužov po vazektómii, ktorí majú používať kondóm, ak majú pohlavný styk s tehotnou ženou alebo ženou, ktorá môže otehotnieť pretože semenná tekutina môže stále obsahovať pomalidomid, aj keď neobsahuje spermie.
- Uvedomuje si, že ak jeho partnerka otehotnie počas obdobia, kedy on užíva pomalidomid alebo 7 dní po skončení užívania pomalidomidu, má okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára, a že sa odporúča poslať partnerku k špecialistovi z odboru teratológie alebo k lekárovi so skúsenosťami v teratológii na vyšetrenie a konzultáciu.

Antikoncepcia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia používať aspoň jednu z účinných metód antikoncepcie počas najmenej 4 týždňov pred liečbou, počas liečby a počas aspoň 4 týždňov po liečbe pomalidomidom, dokonca i v prípade jej prerušenia, s výnimkou, že sa pacientka zaviazá k úplnej a nepretržitej mesačne potvrdenej sexuálnej abstinencii. Ak ešte nebola zavedená účinná antikoncepcia, pacientka sa musí odporučiť k špecialistovi - gynekológovi, ktorý jej poradí s výberom vhodnej antikoncepcie, za účelom jej nasadenia.

Nasledovné príklady sa môžu považovať za príklady vhodných metód antikoncepcie:

- Implantát
- Vnútromaternicový systém uvoľňujúci levonorgestrel
- Depotný medroxyprogesterónacetát
- Sterilizácia vajíčkovodov
- Sexuálny styk výhradne s partnerom, ktorý podstúpil vazektómiu, pričom vazektómia musí byť overená dvomi negatívnymi rozborami spermy
- Tabletky inhibujúce ovuláciu obsahujúce iba progesterón (t.j. dezogestrel)

Z dôvodu zvýšeného rizika venózneho tromboembolizmu u pacientov s mnohopočetným myelómom užívajúcich pomalidomid a dexametazón sa neodporúčajú kombinované perorálne antikoncepčné tabletky (pozri tiež časť 4.5). Ak pacientka v súčasnosti používa kombinovanú perorálnu antikoncepciu, má prejsť na jednu z vyššie uvedených účinných metód antikoncepcie. Riziko venózneho tromboembolizmu trvá počas 4 až 6 týždňov po prerušení užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie. Účinnosť antikoncepčných steroidov sa môže počas súbežnej liečby dexametazónom znížiť (pozri časť 4.5).

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

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

Tehotenský test

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

Pred začatím liečby

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

Sledovanie a ukončenie liečby

Tehotenský test pod lekárskeym dohľadom sa má opakovať aspoň každé 4 týždne, vrátane najmenej 4 týždňov po ukončení liečby, s výnimkou prípadu potvrdenej sterilizácie vajíčkovodov. Tieto tehotenské testy sa majú vykonávať v deň návštevy u lekára pri predpísaní lieku alebo počas 3 dní pred návštevou u predpisujúceho lekára.

Ďalšie preventívne opatrenia

Pacienti majú byť poučení o tom, že nikdy nesmú dať tento liek inej osobe a po ukončení liečby majú vrátiť všetky nepoužitú kapsuly svojmu lekárnikovi.

Pacienti nesmú darovať krv, semeno ani spermie počas liečby (ani počas prerušenia dávkovania) a 7 dní po ukončení užívania pomalidomidu.

Výukové materiály, obmedzenia pre predpisovanie a vydávanie lieku

Držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne zdravotníckym pracovníkom výukové materiály, ktorých cieľom je, aby boli schopní poradiť pacientom, ako zabrániť vplyvom pomalidomidu na plod, zdôrazniť upozornenia týkajúce sa očakávaných teratogénnych účinkov pomalidomidu, poskytnúť rady týkajúce sa antikoncepcie pred začatím liečby a poskytnúť návod na potrebné tehotenské testy. Predpisujúci lekár musí informovať pacienta o očakávanom teratogénnom riziku a o prísnych opatreniach na prevenciu tehotenstva stanovených Programom prevencie gravidity a poskytnúť pacientom príslušnú výukovú brožúru, kartu pre pacienta a/alebo ekvivalentnú pomôcku podľa národného systému implementácie kariet pre pacientov. Systém národnej kontrolovanej distribúcie bol implementovaný v spolupráci s každým príslušným národným úradom. Systém kontrolovanej distribúcie zahŕňa používanie karty pacienta a/alebo ekvivalentnej pomôcky pre predpisovanie a/alebo kontroly výdaja lieku a zbieranie podrobných údajov o indikácii za účelom sledovania používania lieku mimo schválenej indikácie v rámci národného územia. V ideálnom prípade sa má tehotenský test, predpísanie a vydanie lieku uskutočniť v rovnaký deň. Pomalidomid sa má vydávať ženám, ktoré môžu otehotnieť, v priebehu 7 dní od predpísania a po negatívnom výsledku tehotenského testu uskutočneného pod dohľadom lekára. Pre ženy, ktoré môžu otehotnieť, sa môže predpísať liek na jednom lekárskom predpise na maximálne 4 týždne a pre všetkých ostatných pacientov sa môže predpísať na jednom lekárskom predpise na maximálne 12 týždňov.

Hematologické príhody

Neutropénia bola najčastejšie hlásenou hematologickou nežiaducou reakciou 3. alebo 4. stupňa u pacientov s relabovaným/refraktérnym mnohopočetným myelómom, po ktorej nasledovala anémia a trombocytopénia. U pacientov treba sledovať výskyt hematologických nežiaducich reakcií, hlavne neutropéniu. Pacienti majú byť poučení, aby ihneď hlásili febrilné epizódy. Lekári majú u pacientov sledovať prejavy krvácania vrátane epistaxy, predovšetkým v prípade súbežného používania liekov, o ktorých je známe, že zvyšujú riziko krvácania (pozri časť 4.8). Na začiatku liečby, raz týždenne počas prvých 8 týždňov a potom raz mesačne, sa má vyšetriť kompletný krvný obraz. Môže byť potrebná úprava dávky (pozri časť 4.2). Pacienti môžu vyžadovať použitie krvných derivátov a/alebo rastových faktorov.

Tromboembolické príhody

U pacientov užívajúcich pomalidomid buď v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom alebo v kombinácii s dexametazónom sa vyvinuli venózne tromboembolické príhody (predovšetkým hlboká žilová trombóza a pľúcna embólia) a arteriálne trombotické príhody (infarkt myokardu

a cerebrovaskulárna príhoda). Pacienti so známymi rizikovými faktormi pre tromboembolizmus – vrátane predchádzajúcej trombózy – majú byť dôkladne monitorovaní. Je potrebné prijať opatrenia na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia). Pacientom a lekárom sa odporúča pozorne sledovať prejavy a príznaky tromboembolizmu. Pacientov je potrebné poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyvinú príznaky, ako je dýchavičnosť, bolesť na hrudníku, opuchy rúk alebo nôh. Odporúča sa antikoagulačná liečba (pokiaľ nie je kontraindikovaná); (ako je kyselina acetylsalicylová, warfarín, heparín alebo klopidogrel), predovšetkým u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi trombózy. Rozhodnutie o prijatí profylaktických opatrení sa má uskutočniť po dôkladnom zhodnotení základných rizikových faktorov u jednotlivých pacientov. V klinických štúdiách dostávali pacienti profylakticky kyselinu acetylsalicylovú alebo alternatívnu antitrombotickú liečbu. Použitie erytro-poetických látok prináša riziko trombotických príhod vrátane tromboembolizmu. Preto sa erytro-poetické látky, ako aj iné látky, ktoré môžu zvyšovať riziko tromboembolických príhod, majú používať opatrne.

Periférna neuropatia

Pacienti s prebiehajúcou periférnou neuropatiou ≥ 2 . stupňa boli vylúčení z klinických štúdií s pomalidomidom. Pri zvažovaní liečby pomalidomidom u týchto pacientov je potrebná opatrnosť.

Významná srdcová dysfunkcia

Pacienti s významnou srdcovou dysfunkciou (kongestívne srdcové zlyhanie [trieda III alebo IV podľa NYHA], infarkt myokardu v priebehu 12 mesiacov od začiatku štúdie, nestabilná alebo nedostatočne kontrolovaná angina pectoris) boli vylúčení z klinických štúdií s pomalidomidom. Boli hlásené srdcové príhody vrátane kongestívneho srdcového zlyhania, pľúcneho edému a fibrilácie predsiení (pozri časť 4.8), najmä u pacientov s preexistujúcim srdcovým ochorením alebo kardiálnymi rizikovými faktormi. Pri zvažovaní liečby pomalidomidom u týchto pacientov je potrebná opatrnosť, vrátane pravidelného monitorovania prejavov alebo príznakov srdcových príhod.

Syndróm z rozpadu nádoru

Pacienti vykazujúci pred liečbou vysokú nádorovú záťaž sú najviac ohrození syndrómom z rozpadu nádoru. Títo pacienti sa majú dôkladne sledovať a majú byť vykonané vhodné preventívne opatrenia.

Druhé primárne malignity

U pacientov užívajúcich pomalidomid boli hlásené druhé primárne malignity ako nemelanómové nádory kože (pozri časť 4.8). Lekári majú starostlivo zhodnotiť stav pacientov pred liečbou a počas liečby použitím štandardného skriningu pre výskyt druhých primárnych malignít a začať liečbu podľa indikácie.

Alergické reakcie a závažné kožné reakcie

Pri používaní pomalidomidu boli hlásené angioedém a závažné dermatologické reakcie vrátane SJS, TEN a DRESS (pozri časť 4.8). Predpisujúci lekári majú pacientov informovať o prejavoch a príznakoch týchto reakcií a povedať im, aby v prípade rozvoja týchto príznakov ihneď vyhľadali lekársku starostlivosť. Podávanie pomalidomidu sa musí ukončiť pri exfoliatívnom alebo bulóznom výseve alebo pri podozrení na SJS, TEN alebo DRESS a nemá sa obnoviť ani po odznení týchto reakcií. Pacienti so závažnými alergickými reakciami súvisiacimi s talidomidom alebo lenalidomidom v predchádzajúcej anamnéze boli vylúčení z klinických štúdií. Títo pacienti môžu mať vyššie riziko hypersenzitívnych reakcií, a preto nemajú užívať pomalidomid. Pri 2.-3. stupni kožnej vyrážky sa má zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby pomalidomidom. Liečba pomalidomidom sa musí natrvalo ukončiť pri angioedéme.

Závrat a zmätenosť

V súvislosti s pomalidomidom sa zaznamenal závrat a stav zmätenosti. Pacienti sa musia vyhýbať situáciám, pri ktorých závrat a zmätenosť môžu predstavovať problém a nemôžu bez predchádzajúcej lekárskej konzultácie užívať iné lieky, ktoré môžu spôsobovať závrat alebo zmätenosť.

Intersticiálna pľúcna choroba (*Interstitial lung disease* - ILD)

Pri liečbe pomalidomidom boli pozorované ILD a súvisiace udalosti, vrátane prípadov pneumonitídy. Pacienti s akútnym nástupom alebo nevysvetleným zhoršením pľúcnych príznakov majú byť dôkladne vyšetrení za účelom vylúčenia ILD. Pomalidomid sa má vysadiť do doby prešetrenia týchto príznakov a ak sa potvrdí ILD, má sa začať príslušná liečba. Podávanie pomalidomidu sa môže obnoviť iba po dôkladnom vyhodnotení prínosov a rizík.

Poruchy funkcie pečene

U pacientov liečených pomalidomidom boli pozorované výrazne zvýšené hladiny alanínaminotransferázy a bilirubínu (pozri časť 4.8). Boli hlásené aj prípady hepatitídy, ktoré viedli k ukončeniu liečby pomalidomidom. Počas prvých 6 mesiacov liečby pomalidomidom a následne podľa klinickej indikácie sa odporúča pravidelné monitorovanie funkcie pečene.

Infekcie

U pacientov s predchádzajúcou infekciou vírusom hepatitídy B (HBV), liečených pomalidomidom v kombinácii s dexametazónom, boli hlásené zriedkavé reaktivácie hepatitídy B. Niektoré z týchto prípadov progredovali do akútneho zlyhania pečene, čo malo za následok ukončenie liečby pomalidomidom. Pred začatím liečby pomalidomidom má byť stanovené nosičstvo vírusu hepatitídy B. U pacientov, ktorí sú pozitívni na HBV infekciu, sa odporúča konzultácia s lekárom, ktorý má skúsenosti s liečbou hepatitídy B. Opatrnosť sa odporúča pri kombinácii pomalidomidu s dexametazónom u pacientov s predchádzajúcou HBV infekciou, vrátane pacientov, ktorí sú anti-HBc pozitívni, ale HBsAg negatívni. Títo pacienti majú byť v priebehu liečby starostlivo monitorovaní pre prejavy a príznaky aktívnej HBV infekcie.

Obsah sodíka

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

Informácie o ďalších liekoch podávaných v kombinácii s Imnovidom sú uvedené v príslušnom aktuálnom súhrne charakteristických vlastností lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv pomalidomidu na iné lieky

Nepredpokladá sa, že pomalidomid spôsobuje klinicky významné farmakokinetické interakcie liečivo-liečivo z dôvodu inhibície alebo indukcie izoenzýmu P450 alebo inhibície transportéra, keď sa podáva súbežne so substrátmi týchto enzýmov alebo transportérov. Potenciál pre takéto interakcie liečivo-liečivo, vrátane potenciálneho vplyvu pomalidomidu na farmakokinetiku kombinovaných perorálnych kontraceptív, sa klinicky nehodnotil (pozri časť 4.4 Teratogenita).

Vplyv iných liekov na pomalidomid

Pomalidomid je čiastočne metabolizovaný prostredníctvom CYP1A2 a CYP3A4/5. Je tiež substrátom pre P-glykoproteín. Súbežné podávanie pomalidomidu s ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A4/5 a P-gp, alebo s karbamazepínom, silným induktorom CYP3A4/5, nemalo žiadny klinicky významný účinok na expozíciu pomalidomidom. Súbežné podávanie silného inhibítora CYP1A2

fluvoxamínu s pomalidomidom za prítomnosti ketokonazolu zvýšilo strednú expozíciu pomalidomidom o 107 % s 90 % intervalom spoľahlivosti [91 % až 124 %] v porovnaní s pomalidomidom a ketokonazolom. V druhej štúdií na hodnotenie vplyvu samotného inhibítora CYP1A2 na metabolické zmeny, zvýšilo podávanie fluvoxamínu samotného s pomalidomidom strednú expozíciu pomalidomidom o 125 % s 90% intervalom spoľahlivosti [98 % až 157 %] v porovnaní s pomalidomidom samotným. Ak sa súbežne s pomalidomidom podávajú silné inhibítory CYP1A2 (napr. ciprofloxacín, enoxacín a fluvoxamín), znížte dávku pomalidomidu o 50 %..

Dexametazón

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

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

Informácie o ďalších liekoch podávaných v kombinácii s Imnovidom sú uvedené v príslušnom aktuálnom súhrne charakteristických vlastností lieku.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť/Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia používať účinnú metódu antikoncepcie. Ak dôjde u ženy liečenej pomalidomidom ku gravidite, liečba sa musí ukončiť a pacientka sa má odporučiť k špecialistovi z odboru teratológie, ktorý poskytne poradenstvo. Ak dôjde ku gravidite u partnerky pacienta liečeného pomalidomidom, jeho partnerka sa má odporučiť k špecialistovi z odboru teratológie, ktorý poskytne poradenstvo. Pomalidomid je prítomný v ľudskej sperme. V rámci prevencie majú všetci muži užívajúci pomalidomid používať kondómy počas celého trvania liečby, počas jej prerušenia a počas 7 dní po ukončení liečby, ak je ich partnerka tehotná alebo môže otehotnieť a nepoužíva antikoncepciu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Gravidita

U ľudí sa očakáva teratogénny účinok pomalidomidu. Pomalidomid je kontraindikovaný počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, okrem tých, ktoré splnili všetky podmienky na prevenciu gravidity, pozri časť 4.3 a časť 4.4.

Dojčenie

Nie je známe, či sa pomalidomid vylučuje do ľudského mlieka. Pomalidomid sa zistil v mlieku laktujúcich potkanov po podaní matke. Vzhľadom na možné nežiaduce reakcie pomalidomidu u dojčených detí sa musí zvážiť prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu a rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu.

Fertilita

Zistilo sa, že u zvierat má pomalidomid negatívny vplyv na fertilitu a vykazuje teratogénne účinky. Pomalidomid po podaní gravidným králikom prešiel cez placentu a bol zistený v krvi plodu. Pozri časť 5.3.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pomalidomid má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri užívaní pomalidomidu sa pozorovali príznaky ako je únava, znížená hladina vedomia, zmätenosť a závrat.

V prípade výskytu týchto príznakov majú byť pacienti poučení, aby počas liečby pomalidomidom nevedli vozidlá, neobsluhovali stroje ani nevykonávali nebezpečné činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

- *Pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom*

Najčastejšie hlásené poruchy krvi a lymfatického systému boli neutropénia (46,8 %), trombocytopénia (36,7 %) a anémia (28,4 %). Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia bola periférna senzorická neuropatia (47,8 %). Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa boli poruchy krvi a lymfatického systému vrátane neutropénie (41,7 %), trombocytopénie (27,3 %) a anémie (14,0 %). Najčastejšie hlásena závažná nežiaduca reakcia bola pneumónia (11,5 %). Ostatné hlásené vážne nežiaduce reakcie zahŕňali pyrexiu (4,0 %), infekcie dolných dýchacích ciest (2,9 %), pľúcnu embóliu (2,9 %), chrípku (2,9 %) a akútne poškodenie obličiek (2,9 %).

Pomalidomid v kombinácii s dexametazónom

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických štúdiách boli poruchy krvi a lymfatického systému vrátane anémie (45,7 %), neutropénie (45,3 %) a trombocytopénie (27 %); celkové poruchy a reakcie v mieste podania vrátane únavy (28,3 %), pyrexie (21 %) a periférneho edému (13 %) a infekcie a nákazy vrátane pneumónie (10,7 %). Nežiaduce účinky periférnej neuropatie boli hlásené u 12,3 % pacientov a venózne embolické alebo trombotické (VTE) nežiaduce účinky boli hlásené u 3,3 % pacientov. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie 3. alebo 4. stupňa boli poruchy krvi a lymfatického systému vrátane neutropénie (41,7 %), anémie (27 %) a trombocytopénie (20,7 %); infekcie a nákazy vrátane pneumónie (9 %) a celkové poruchy a reakcie v mieste podania vrátane únavy (4,7 %), pyrexie (3 %) a periférneho edému (1,3 %). Najčastejšie hlásená závažná nežiaduca reakcia bola pneumónia (9,3 %). Ďalšie hlásené závažné nežiaduce reakcie zahŕňali febrilnú neutropéniu (4,0 %), neutropéniu (2,0 %), trombocytopéniu (1,7 %) a VTE nežiaduce reakcie (1,7 %).

Nežiaduce reakcie sa vyskytujú častejšie v priebehu prvých 2 cyklov liečby pomalidomidom.

Prehľad nežiaducich reakcií v tabuľke

- *Pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom*

V randomizovanej štúdii CC-4047-MM-007 sa 278 pacientov liečilo pomalidomidom, bortezomibom a dexametazónom (Pom + Btz + Dex skupina). Pozri časť 4.2 pre informácie o dávkovaní.

Nežiaduce reakcie pozorované u pacientov liečených pomalidomidom v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom sú uvedené v tabuľke 7 podľa tried orgánových systémov a frekvencie všetkých nežiaducich reakcií a nežiaducich reakcií 3. a 4. stupňa.

Frekvencie pre Pom + Btz + Dex (akýkoľvek stupeň) sú definované podľa platnej smernice ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); a menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$).

Tabuľka 7 Všetky nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených pomalidomidom v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom v klinickej štúdií MM-007.

Trieda orgánových systémov/Preferovaný termín	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa/Frekvencia
Infekcie a nákazy	<p><u>Veľmi časté</u> Pneumónia Bronchitída Infekcia horných dýchacích ciest Virová infekcia horných dýchacích ciest</p> <p><u>Časté</u> Sepsa Septický šok Kolitída spôsobená <i>Clostridium difficile</i> Infekcia dýchacích ciest Infekcia dolných dýchacích ciest Pľúcna infekcia Chrípka Bronchiolitída Infekcia močových ciest</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Pneumónia</p> <p><u>Časté</u> Sepsa Septický šok Kolitída spôsobená <i>Clostridium difficile</i> Bronchitída Infekcia horných dýchacích ciest Infekcia dýchacích ciest Infekcia dolných dýchacích ciest Pľúcna infekcia Chrípka Bronchiolitída Infekcia močových ciest</p>
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	<p><u>Časté</u> Bazocelulárny karcinóm kože</p>	
Poruchy krvi a lymfatického systému	<p><u>Veľmi časté</u> Neutropénia Trombocytopénia Leukopénia Anémia</p> <p><u>Časté</u> Febrilná neutropénia Lymfopénia</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Neutropénia Trombocytopénia Anémia</p> <p><u>Časté</u> Febrilná neutropénia Leukopénia Lymfopénia</p>
Poruchy metabolizmu a výživy	<p><u>Veľmi časté</u> Hypokaliémia Hyperglykémia</p> <p><u>Časté</u> Hypomagneziémia Hypokaliémia Hypofosfatémia Hyperkaliémia Hyperkalcémia</p>	<p><u>Časté</u> Hypokaliémia Hyperglykémia Hypomagneziémia Hypokaliémia Hypofosfatémia Hyperkaliémia Hyperkalcémia</p>
Psychické poruchy	<p><u>Veľmi časté</u> Nespavosť</p> <p><u>Časté</u> Depresia</p>	<p><u>Časté</u> Nespavosť Depresia</p>

Trieda orgánových systémov/Preferovaný termín	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa/Frekvencia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté Periférna senzorická neuropatia Závrat Tremor Časté Synkopa Periférna senzorická neuropatia Parestézia Dysgeúzia	Časté Synkopa Periférna senzorická neuropatia Periférna senzomotorická neuropatia Menej časté Závrat Tremor
Poruchy oka	Časté Katarakta	Časté Katarakta
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté Fibrilácia predsieni	Časté Fibrilácia predsieni
Poruchy ciev	Časté Hlboká žilová trombóza Hypotenzia Hypertenzia	Časté Hypotenzia Hypertenzia Menej časté Hlboká žilová trombóza
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté Dyspnoe Kašeľ Časté Pľúcna embólia	Časté Pľúcna embólia Dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté Hnačka Vracanie Nauzea Zápcha Časté Bolesť brucha Bolesť hornej časti brucha Stomatitída Sucho v ústach Plynatosť	Časté Hnačka Vracanie Bolesť brucha Zápcha Menej časté Bolesť hornej časti brucha Stomatitída Nauzea Plynatosť
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté Vyrážka	Časté Vyrážka

Trieda orgánových systémov/Preferovaný termín	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa/Frekvencia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté Svalová slabosť Bolesť chrbta Časté Bolesť v kostiach Svalové kŕče	Časté Svalová slabosť Bolesť chrbta Menej časté Bolesť v kostiach
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté Akútne poškodenie obličiek Chronické poškodenie obličiek Retencia moču	Časté Akútne poškodenie obličiek Chronické poškodenie obličiek Retencia moču
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté Únava Pyrexia Periférny edém Časté Bolesť hrudníka nekardiálneho pôvodu Edém	Časté Únava Pyrexia Bolesť hrudníka nekardiálneho pôvodu Periférny edém Edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté Zvýšená hladina alanín aminotransferázy Strata váhy	Časté Strata váhy Menej časté Zvýšená hladina alanín aminotransferázy
Zranenia, otravy a procedurálne komplikácie	Časté Pád	Menej časté Pád

Prehľad nežiaducich reakcií v tabuľke

- *Pomalidomid v kombinácii s dexametazónom*

V randomizovanej štúdii CC-4047-MM-003 sa 302 pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným lymfómom liečilo 4 mg pomalidomidu, ktorý užívali raz denne po dobu 21 dní každého 28-dňového cyklu v kombinácii s týždennými nízkymi dávkami dexametazónu.

Nežiaduce reakcie pozorované u pacientov liečených pomalidomidom v kombinácii s dexametazónom sú uvedené nižšie v tabuľke 8 a zoradené podľa tried orgánových systémov a frekvencie pre všetky nežiaduce reakcie a pre nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa.

Frekvencie nežiaducich reakcií sú frekvencie, ktoré sa zaznamenali v skupine užívajúcej pomalidomid v kombinácii s dexametazónom v štúdii CC-4047-MM-003 (n=302). V rámci každej triedy orgánových systémov a skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované podľa platnej smernice ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); a menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$).

Tabuľka 8 Nežiaduce reakcie pacientov liečených pomalidomidom v kombinácii s dexametazónom hlásených z klinickej štúdie MM-003.

Trieda orgánových systémov/Preferovaný termín	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa/Frekvencia
Infekcie a nákazy	<p><u>Veľmi časté</u> Pneumónia (bakteriálne, vírusové a plesňové infekcie, vrátane oportúnnych infekcií)</p> <p><u>Časté</u> Neutropenická sepsa Bronchopneumónia Bronchitída Infekcia dýchacích ciest Infekcia horných dýchacích ciest Nazofaryngitída Herpes zoster</p>	<p><u>Časté</u> Neutropenická sepsa Pneumónia (bakteriálne, vírusové a plesňové infekcie, vrátane oportúnnych infekcií) Bronchopneumónia Infekcia dýchacích ciest Infekcia horných dýchacích ciest</p> <p><u>Menej časté</u> Bronchitída Herpes zoster</p>
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	<p><u>Menej časté</u> Bazocelulárny karcinóm kože Spinocelulárny karcinóm kože</p>	<p><u>Menej časté</u> Bazocelulárny karcinóm kože Spinocelulárny karcinóm kože</p>
Poruchy krvi a lymfatického systému	<p><u>Veľmi časté</u> Neutropénia Trombocytopénia Leukopénia Anémia</p> <p><u>Časté</u> Febrilná neutropénia</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Neutropénia Trombocytopénia Anémia</p> <p><u>Časté</u> Febrilná neutropénia Leukopénia</p>
Poruchy metabolizmu a výživy	<p><u>Veľmi časté</u> Znížená chuť do jedla</p> <p><u>Časté</u> Hyperkaliémia Hyponatriémia</p>	<p><u>Časté</u> Hyperkaliémia Hyponatriémia</p> <p><u>Menej časté</u> Znížená chuť do jedla</p>
Psychické poruchy	<p><u>Časté</u> Stav zmätenosti</p>	<p><u>Časté</u> Stav zmätenosti</p>
Poruchy nervového systému	<p><u>Časté</u> Znížená hladina vedomia Periférna senzorická neuropatia Závrat Tremor</p>	<p><u>Časté</u> Znížená hladina vedomia</p> <p><u>Menej časté</u> Periférna senzorická neuropatia Závrat Tremor</p>
Poruchy ucha a labyrintu	<p><u>Časté</u> Vertigo</p>	<p><u>Časté</u> Vertigo</p>
Poruchy ciev	<p><u>Časté</u> Hlboká žilová trombóza</p>	<p><u>Menej časté</u> Hlboká žilová trombóza</p>

Trieda orgánových systémov/Preferovaný termín	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa/Frekvencia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Veľmi časté</u> Dyspnoe Kašeľ	<u>Časté</u> Dyspnoe <u>Menej časté</u> Pľúcna embólia Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Veľmi časté</u> Hnačka Nauzea Zápcha <u>Časté</u> Vracanie Krvácanie z gastrointestinálneho traktu	<u>Časté</u> Hnačka Vracanie Zápcha <u>Menej časté</u> Nauzea Krvácanie z gastrointestinálneho traktu
Poruchy pečene a žlčových ciest	<u>Menej časté</u> Hyperbilirubinémia	<u>Menej časté</u> Hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Časté</u> Vyrážka Svrbenie	<u>Časté</u> Vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<u>Veľmi časté</u> Bolesť v kostiach Svalové kŕče	<u>Časté</u> Bolesť v kostiach <u>Menej časté</u> Svalové kŕče
Poruchy obličiek a močových ciest	<u>Časté</u> Renálne zlyhanie Retencia moču	<u>Časté</u> Renálne zlyhanie <u>Menej časté</u> Retencia moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<u>Časté</u> Bolesť v panve	<u>Časté</u> Bolesť v panve
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Veľmi časté</u> Únava Pyrexia Periférny edém	<u>Časté</u> Únava Pyrexia Periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>Časté</u> Znížený počet neutrofilov Znížený počet bielych krviniek Znížený počet trombocytov Zvýšená hladina alanín aminotransferázy	<u>Časté</u> Znížený počet neutrofilov Znížený počet bielych krviniek Znížený počet trombocytov Zvýšená hladiny alanín aminotransferázy

Popis nežiaducich reakcií po uvedení na trh

Dodatočne k vyššie uvedeným nežiaducim reakciám určeným z pivotných klinických štúdií, sú v tabuľke 9 uvedené nežiaduce účinky získané z údajov po uvedení na trh.

Tabuľka 9. Nežiaduce reakcie pacientov liečených pomalidomidom získané po uvedení na trh.

Trieda orgánových systémov/Preferovaný termín	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa/Frekvencia
Infekcie a nákazy	<u>Neznáme</u> Reaktivácia hepatitídy B	<u>Neznáme</u> Reaktivácia hepatitídy B
Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Časté</u> Pancytopenia	<u>Časté</u> Pancytopenia
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>Časté</u> Hyperurikémia <u>Menej časté</u> Syndróm z rozpadu nádoru	<u>Časté</u> Hyperurikémia <u>Menej časté</u> Syndróm z rozpadu nádoru
Poruchy nervového systému	<u>Časté</u> Intrakraniálne krvácanie <u>Menej časté</u> Cerebrovaskulárna príhoda	<u>Menej časté</u> Intrakraniálne krvácanie Cerebrovaskulárna príhoda
Porucha srdca a srdcovej činnosti	<u>Časté</u> Srdcové zlyhanie Fibrilácia predsiení Infarkt myokardu	<u>Časté</u> Srdcové zlyhanie Fibrilácia predsiení <u>Menej časté</u> Infarkt myokardu
Poruchy imunitného systému	<u>Časté</u> Angioedém Urtikária	<u>Menej časté</u> Angioedém Urtikária
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Časté</u> Epistaxa Intersticiálna pľúcna choroba	<u>Menej časté</u> Epistaxa Intersticiálna pľúcna choroba
Poruchy pečene a žlčových ciest	<u>Menej časté</u> Hepatitída	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Neznáme</u> Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami Toxická epidermálna nekrolýza Stevensov-Johnsonov syndróm	<u>Neznáme</u> Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami Toxická epidermálna nekrolýza Stevensov-Johnsonov syndróm
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>Časté</u> Zvýšené hladiny kyseliny močovej v krvi	<u>Časté</u> Zvýšené hladiny kyseliny močovej v krvi

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Teratogenita

Pomalidomid je štruktúrne príbuzný s talidomidom. Talidomid je známa ľudská teratogénna účinná látka, ktorá spôsobuje závažné život ohrozujúce vrodené chyby. Zistilo sa, že pomalidomid je teratogénny u potkanov aj králikov, keď sa podáva počas obdobia hlavnej organogenézy (pozri

časti 4.6 a 5.3). Ak sa pomalidomid užíva počas gravidity, očakáva sa u ľudí teratogénny účinok pomalidomidu (pozri časť 4.4).

Neutropénia a trombocytopénia

U pacientov v klinických štúdiách liečených kombinovanou terapiou s pomalidomidom sa vyskytla neutropénia až u 46,8 % pacientov (41,7 % 3. a 4. stupňa). Neutropénia nevedla k vysadeniu liečby pomalidomidom u žiadneho pacienta a málokedy bola závažná.

Febrilná neutropénia (FN) bola hlásená u 3,2-6,7 % pacientov závažná bola u 1,8-4,0 % pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4).

U pacientov v klinických štúdiách liečených kombinovanou terapiou s pomalidomidom sa vyskytla trombocytopénia u 27,0-36,7 % pacientov. Trombocytopénia bola 3. alebo 4. stupňa u 20,7-27,3 % pacientov, viedla k prerušeniu dávky u 0,7 % pacientov a bola závažná u 0,4-1,7 % pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Neutropénia a trombocytopénia mali tendenciu sa vyskytovať častejšie v priebehu prvých 2 cyklov liečby pomalidomidom.

Infekcia

Infekcia bola najčastejšou nehematologickou toxicitou.

U pacientov v klinických štúdiách liečených kombinovanou terapiou s pomalidomidom sa vyskytla u 55,0 %-80,2 % pacientov (24,0-30,9 % 3. a 4. stupňa). Infekcie horných dýchacích ciest a pneumónia boli najčastejšie vyskytujúce sa infekcie. Fatálne infekcie (5. stupeň) sa vyskytovali u 2,7-4,0 % pacientov. Infekcie viedli k vysadeniu pomalidomidu u 2,0-2,9 % pacientov.

Tromboembolické príhody

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

U pacientov v klinických štúdiách liečených kombinovanou terapiou s pomalidomidom sa vyskytli venózne tromboembolické príhody (VTE) u 3,3-11,5 % pacientov (1,3-5,4 % 3. a 4. stupňa). VTE bola hlásená ako závažná u 1,7-4,3 % pacientov, neboli hlásené žiadne fatálne reakcie a VTE súvisela s vysadením pomalidomidu u 1,8 % pacientov.

Periférna neuropatia

- *Pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom*

Pacienti s prebiehajúcou periférnou neuropatiou \geq 2. stupňa s bolesťami vyskytujúcimi sa 14 dní pred randomizáciou boli vylúčení z klinických štúdií. Periférna neuropatia sa vyskytla u 55,4 % pacientov (10,8 % 3. stupňa, 0,7 % 4. stupňa). Miera výskytu upravená vzhľadom na expozíciu bola porovnateľná vo všetkých liečebných skupinách. Približne 30 % pacientov s periférnou neuropatiou malo v minulosti prejavy neuropatie. Periférna neuropatia viedla k ukončeniu liečby bortezomibom u približne 12,9 % pacientov, pomalidomidom u 1,8 % a dexametazónom u 2,2-8,9 % pacientov. Pozri taktiež súhrn charakteristických vlastností lieku bortezomib.

- *Pomalidomid v kombinácii s dexametazónom*

Pacienti s prebiehajúcou periférnou neuropatiou \geq 2. stupňa boli vylúčení z klinických štúdií. Periférna neuropatia sa vyskytla u 12,3 % pacientov (1,0 % 3. alebo 4. stupňa). Nebola hlásená žiadna periférna neuropatia ako závažná a periférna neuropatia viedla k vysadeniu dávky u 0,3 % pacientov (pozri časť 4.4).

Krvácanie

Pri liečbe pomalidomidom boli hlásené hemoragické poruchy, obzvlášť u pacientov s rizikovými faktormi, akými sú bežné užívanie liekov, ktoré zvyšujú riziko krvácania. Prípady krvácania zahŕňali epistaxu, intrakraniálne krvácanie a krvácanie z gastrointestinálneho traktu.

Alergické reakcie a závažné kožné reakcie

Pri používaní pomalidomidu boli hlásené angioedém a závažné kožné reakcie vrátane SJS, TEN a DRESS. Pacienti, so závažnou kožnou vyrážkou v anamnéze v súvislosti s lenalidomidom alebo talidomidom nemajú užívať pomalidomid (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Pomalidomid sa skúmal v dávkach až 50 mg vo forme jednorazovej dávky u zdravých dobrovoľníkov a v dávkach 10 mg vo forme viacnásobných dávok jedenkrát denne u pacientov s mnohopočetným myelómom bez hlásených závažných nežiaducich reakcií súvisiacich s predávkovaním. V štúdiách sa zistilo, že pomalidomid sa odstránil hemodialýzou.

V prípade predávkovania sa odporúča podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, Iné imunosupresíva, ATC kód: L04AX06.

Mechanizmus účinku

Pomalidomid má priamy tumoricídny účinok na myelómy, imunomodulačné účinky a inhibuje podporu stromálnych buniek pre rast nádorových buniek mnohopočetného myelómu. Konkrétne pomalidomid inhibuje proliferáciu a indukuje apoptózu hematopoetických nádorových buniek. Okrem toho pomalidomid inhibuje proliferáciu bunkových línii mnohopočetného myelómu rezistentných voči lenalidomidu a v kombinácii s dexametazónom pôsobí ako na bunkové línie citlivé na lenalidomid, tak aj na tie, ktoré sú rezistentné voči lenalidomidu a indukuje tak apoptózu nádorových buniek.

Pomalidomid zlepšuje imunitu sprostredkovanú T-bunkami a prirodzenými zabíjačmi (*Natural Killer Cells*, NK) a inhibuje tvorbu prozápalových cytokínov (napr. TNF- α a IL-6) monocytmi. Pomalidomid tiež inhibuje angiogénu blokovaním migrácie a adhézie endotelových buniek.

Pomalidomid sa viaže priamo na proteín cereblon (CRBN), ktorý je súčasťou komplexu ligázy E3 zahŕňajúceho proteín, ktorý sa viaže na poškodenú deoxyribonukleovú kyselinu (DNA) DDB1 (*DNA damage-binding protein 1*), cullin 4 (CUL4) a cullin-1 regulátor (Roc1) a dokáže inhibovať autoubikvitináciu CRBN v komplexe. E3 ubikvitin ligázy sú zodpovedné za polyubikvitináciu viacerých substrátových proteínov, čo môže parciálne vysvetľovať pleiotropický bunkový efekt, ktorý pozorujeme pri liečbe pomalidomidom.

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

- *Pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom*

Účinnosť a bezpečnosť pomalidomidu v kombinácii s bortezomibom a nízkou dávkou dexametazónu (Pom + Btz + LD-Dex) sa porovnávala s bortezomibom a nízkou dávkou dexametazónu (Btz + LD-Dex) v multicentrickej, randomizovanej, nezaslepanej štúdií fázy III (CC-4047-MM-007) u dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí sa predtým podrobili najmenej jednému terapeutickému režimu zahrňujúcemu lenalidomid a pri poslednej liečbe alebo po nej preukázali progresiu ochorenia. Do štúdie bolo zaradených a randomizovaných celkovo 559 pacientov: 281 v skupine Pom + Btz + LD-Dex a 278 v skupine Btz + LD-Dex. 54 % pacientov boli mužského pohlavia s mediánom veku pre celkovú populáciu 68 rokov (min, max: 27, 89 rokov). Približne 70 % pacientov bolo refraktórnych na lenalidomid (71,2 % v skupine Pom + Btz + LD-Dex, 68,7 % v skupine Btz + LD-Dex). Približne 40 % pacientov malo prvý relaps a približne 73 % pacientov bolo liečených bortezomibom v predchádzajúcej liečbe.

Pacienti v skupine Pom + Btz + LD-Dex dostávali 4 mg pomalidomidu perorálne v 1. až 14. deň každého 21-dňového cyklu. Bortezomib (1,3 mg/m²/dávkou) dostávali pacienti oboch skupín štúdie v dni 1, 4, 8 a 11 z 21-dňového cyklu 1 až 8; v dni 1 a 8 21-dňového cyklu 9 a ďalších cyklov. Nízka dávka dexametazónu (20 mg/deň [\leq 75 rokov] alebo 10 mg/deň [$>$ 75 rokov]) bola podávaná pacientom oboch skupín štúdie v dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 a 12 21-dňového cyklu 1 až 8; a v dni 1, 2, 8 a 9 každého ďalšieho 21-dňového od cyklu 9 ďalej. Dávky sa znižovali a liečba sa dočasne prerušovala alebo ukončila s ohľadom na toxicitu (pozri časť 4.2).

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie (*progression free survival*, PFS) hodnotené Komisiou posudzujúcou účinnosť (*Response Adjudication Committee – IRAC*) podľa kritérií Medzinárodnej myelómovej pracovnej skupiny (*International Myeloma Working Group - IMWG*) využívajúc populáciu podľa liečebného zámeru (*intent to treat population – ITT*). Po mediáne sledovaní po dobu 15,9 mesiacov bol medián PFS 11,20 mesiacov (95 % CI: 9,66; 13,73) v Pom + Btz + LD-Dex skupine. V skupine Btz + LD-Dex bol medián PFS 7,1 mesiacov (95 % CI: 5,88; 8,48).

Zhrnutie dát celkovej účinnosti je uvedené v tabuľke 10 s uzávierím údajov 26. októbra 2017. Kaplanova-Meierova krivka pre parameter PFS pre populáciu ITT je zobrazená na obrázku 1.

Tabuľka 10. Zhrnutie údajov celkovej účinnosti

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

Btz = bortezomib; CI = Interval spoľahlivosti - *Confidence interval*; CR = Úplná odpoveď - *Complete response*; DoR = Doba odpovede - *Duration of response*; HR = Pomer rizika - *Hazard Ratio*; LD-Dex = nízka dávka dexametazónu - *low-dose dexamethasone*; OR = podiel pravdepodobnosti - *Odds ratio*; ORR = Celková miera odpovede - *Overall response rate*; PFS = Prežívanie bez progresie ochorenia -

Progression free survival; POM = pomalidomid; PR = čiastočná odpoveď - *Partial Response*; sCR = Striktná kompletná odpoveď - *Stringent complete response* VGPR = Veľmi dobrá čiastočná odpoveď - *Very good partial response*.

^a Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

^b 95% CI okolo mediánu.

^c Založené na úmerných modeloch rizika podľa Coxa.

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

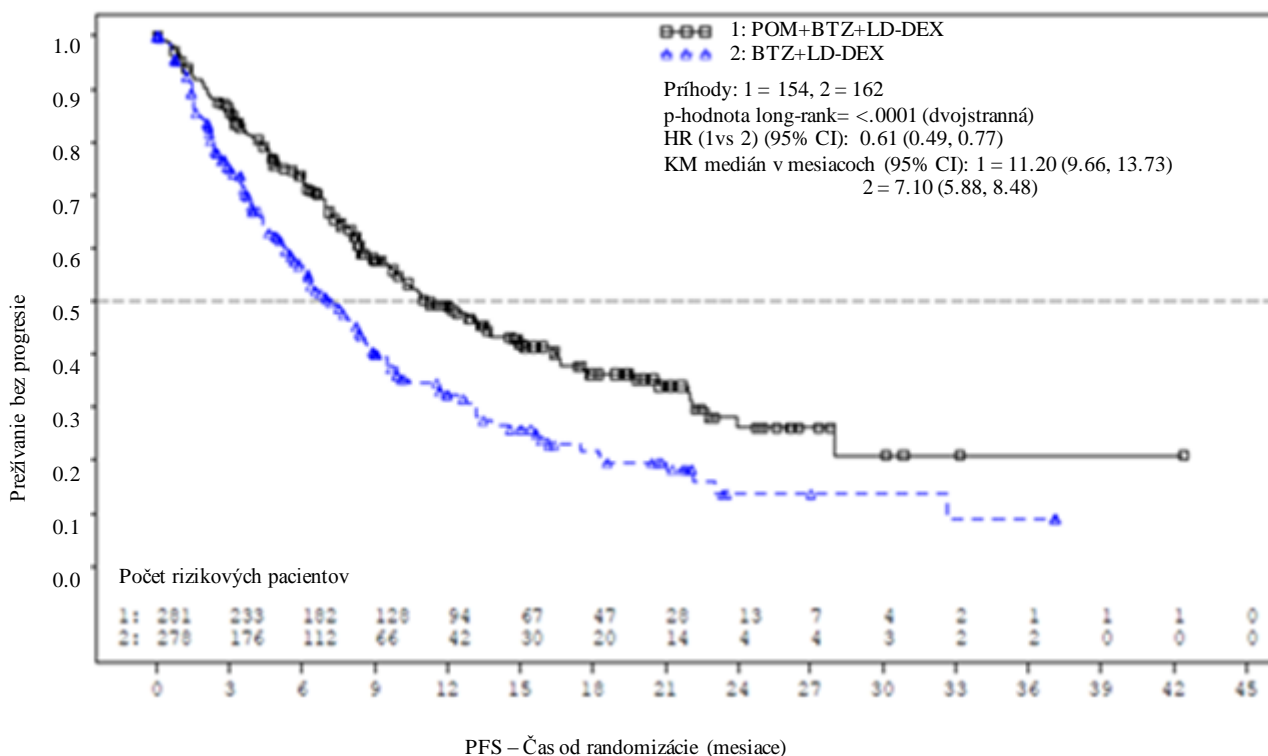
^e Podiel pravdepodobnosti je pre Pom + Btz + LD-Dex: Btz + LD-Dex.

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

Medián dĺžky liečby bol 8,8 mesiacov (12 liečebných cyklov) v skupine Pom + Btz + LD-Dex a 4,9 mesiaca (7 liečebných cyklov) v skupine Btz + LD-Dex.

Výhoda PFS bola zreteľnejšia u pacientov, ktorým bola podaná iba jedna predchádzajúca liečba. U pacientov, ktorí dostali 1 predchádzajúcu anti-myelómovú liečbu medián PFS času bol 20,73 mesiacov (95 % CI: 15,11; 27,99) u skupiny Pom + Btz + LD-Dex a 11,63 mesiacov (95 % CI: 7,52; 15,74) u skupiny Btz + LD-Dex. Zníženie rizika o 46 % bolo viditeľné u liečby Pom + Btz + LD-Dex (HR = 0,54; 95 % CI: 0,36; 0,82).

Obrázok 1. Čas prežívania bez progresie po revízií hodnotenia IRAC na základe IMWG kritérií (stratifikovaný log-rank test); (populácia ITT)



Dátum uzávierky údajov: 26. Okt 2017

V nedávnej predbežnej analýze celkového prežívania (*Overall Survival, OS*) s uzávierím údajov 15. septembra 2018 (medián obdobia sledovania 26,2 mesiacov) bol medián doby OS z Kaplanovho-Meierovho odhadu 40,5 mesiacov pre skupinu Pom + Btz + LD-Dex a 30,5 mesiaca pre skupinu Btz + LD-Dex; HR = 0,91; 95% CI: 0,70; 1,18, s celkovou mierou výskytu 43,3 %.

- *Pomalidomid v kombinácii s dexametazónom*

Účinnosť a bezpečnosť pomalidomidu v kombinácii s dexametazónom sa vyhodnocovala v multicentrickej, randomizovanej, nezaslepanej štúdii fázy III (CC-4047-MM-003), v ktorej sa porovnávala liečba pomalidomidom s nízkou dávkou dexametazónu (Pom + LD-Dex) s vysokou dávkou samotného dexametazónu (HD-Dex) u predtým liečených dospelých pacientov s relabovaným a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorým boli podané minimálne dva predchádzajúce

terapeutické režimy, vrátane oboch lenalidomidu a bortezomibu, a preukázali progresiu ochorenia pri poslednej liečbe. Do štúdie bolo zaradených celkovo 455 pacientov: 302 do skupiny Pom + LD-Dex a 153 do skupiny HD-Dex. Väčšina pacientov bola mužského pohlavia (59 %) a belosi (79 %); medián veku pre celkovú populáciu bol 64 rokov (min, max: 35, 87 rokov).

Pacienti v skupine Pom + LD-Dex dostávali 4 mg pomalidomidu perorálne v 1. až 21. deň každého 28-dňového cyklu. LD-Dex (40 mg) bol podávaný jedenkrát denne v 1., 8., 15. a 22. deň 28-dňového cyklu. Pre HD-Dex skupinu bol dexametazón (40 mg) podávaný jedenkrát denne v 1. až 4., 9. až 12. a 17. až 20. deň 28-dňového cyklu. Pacienti vo veku > 75 rokov začali liečbu 20 mg dexametazónu. Liečba pokračovala až do progresie ochorenia pacientov.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie hodnotené kritériami IMWG. Pre populáciu ITT bol medián času PFS hodnotený IRAC na základe IMWG kritérií 15,7 týždňov (95 % CI: 13,0; 20,1) v skupine Pom + LD-Dex; odhadovaná miera 26-týždňového prežívania bez príhody bola 35,99 % (\pm 3,46 %). V HD-Dex skupine bol medián PFS času 8,0 týždňov (95 % CI: 7,0; 9,0); odhadovaná miera 26-týždňového prežívania bez príhody bola 12,15 % (\pm 3,63 %).

Parameter PFS bol hodnotený v niekoľkých významných podskupinách: pohlavie, rasa, ECOG výkonnostný stav, faktory stratifikácie (vek, ochorenie populácie, predchádzajúce anti-myelómové terapie [2, > 2]), vybrané prognosticky významné parametre (východisková hladina beta-2 mikroglobulínu, východiskové hladiny albumínu, východisková porucha funkcie obličiek a cytogenetické riziko) a expozícia a refraktérnosť k predchádzajúcim anti-myelómovým terapiám. Bez ohľadu na hodnotenú podskupinu bola hodnota PFS zvyčajne zhodná s hodnotami, ktoré sa pozorovali v populácii ITT v oboch liečebných skupinách.

PFS je zhrnuté v tabuľke 11 pre populáciu ITT. Kaplanova-Meierova krivka pre parameter PFS pre populáciu ITT je zobrazená na obrázku 2.

Tabuľka 11. Čas prežívania bez progresie hodnotené IRAC na základe IMWG kritérií (stratifikovaný log-rank test); (populácia ITT)

	Pom + LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
Prežívanie bez progresie (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzurované, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Progresia/Úmrtie, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Čas prežívania bez progresie (týždne)		
Medián ^a	15,7	8,0
Dvojstranný 95 % CI ^b	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Pomer rizika (Pom+LD-Dex:HD-Dex) dvojstranný 95 % CI ^c	0,45 [0,35; 0,59]	
P-hodnota dvojstranného log-rank testu ^d	< 0,001	

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

^a Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

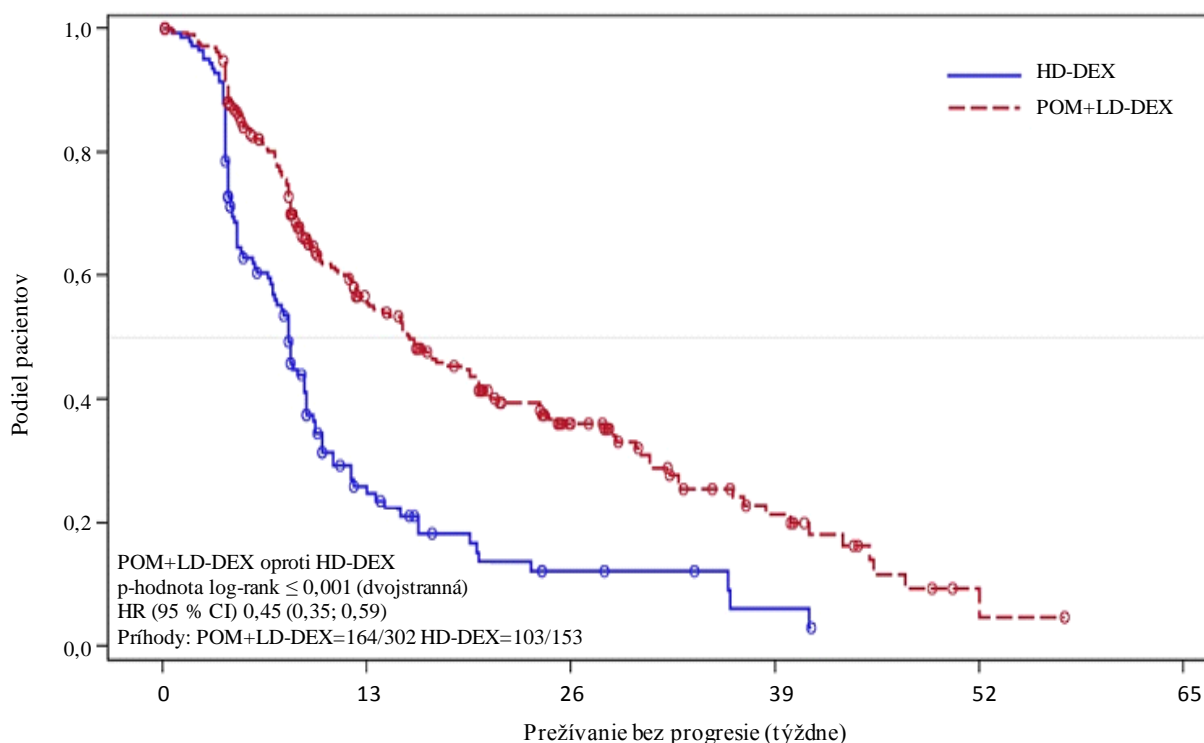
^b 95 % interval spoľahlivosti týkajúci sa mediánu času prežívania bez progresie.

^c Na základe Coxovho proporčného modelu rizík porovnávajúcich funkcie rizika súvisiaceho s liečebnými skupinami, stratifikovaný podľa veku (\leq 75 oproti > 75), ochorenia populácie (refrakténej na lenalidomid aj bortezomib oproti nerefrakténej k obojm účinným látkam) a počet predchádzajúcich anti-myelómových terapií (= 2 oproti > 2).

^d p-hodnota vychádza zo stratifikovaného log-rank testu s rovnakými faktormi stratifikácie ako sú uvedené vyššie pre Coxov model.

Dátum uzávierky údajov: 7. september 2012

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



Dátum uzávierky údajov: 7. september 2012

Celkové prežívanie bolo kľúčovým sekundárnym cieľovým ukazovateľom štúdie. Celkovo 226 (74,8 %) Pom + LD-Dex pacientov a 95 (62,1 %) HD-Dex pacientov bolo nažive v deň uzávierky údajov (7. septembra 2012). Medián času OS podľa odhadov Kaplan-Meiera sa nedosiahli pre skupinu Pom + LD-Dex, predpokladá sa však, že to je minimálne 48 týždňov, čo je dolná hranica 95 % CI. Medián času OS pre HD-Dex skupinu bol 34 týždňov (95 % CI: 23,4; 39,9). Miera 1-ročného prežívania bez príhody bola 52,6 % ($\pm 5,72$ %) pre skupinu Pom + LD-Dex a 28,4 % ($\pm 7,51$ %) pre skupinu HD-Dex. Rozdiel v OS medzi dvoma liečebnými skupinami bol štatisticky významný ($p < 0,001$).

Celkové prežívanie je zhrnuté v tabuľke 12 pre populáciu ITT. Kaplanova-Meierova krivka pre OS pre populáciu ITT je zobrazená na obrázku 3.

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

Tabuľka 12. Celkové prežívanie: populácia ITT

	Štatistika	Pom + LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzurované	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Úmrtie	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Čas prežívania (týždne)	Medián ^a	NE	34,0
	Dvojstranný 95 % CI ^b	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Pomer rizika (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [dvojstranný 95 % CI ^c]		0,53[0,37; 0,74]	
P-hodnota dvojstranného log-rank testu ^d		< 0,001	

Poznámka: CI=interval spoľahlivosti. NE = Neodhadnuteľné.

^a Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

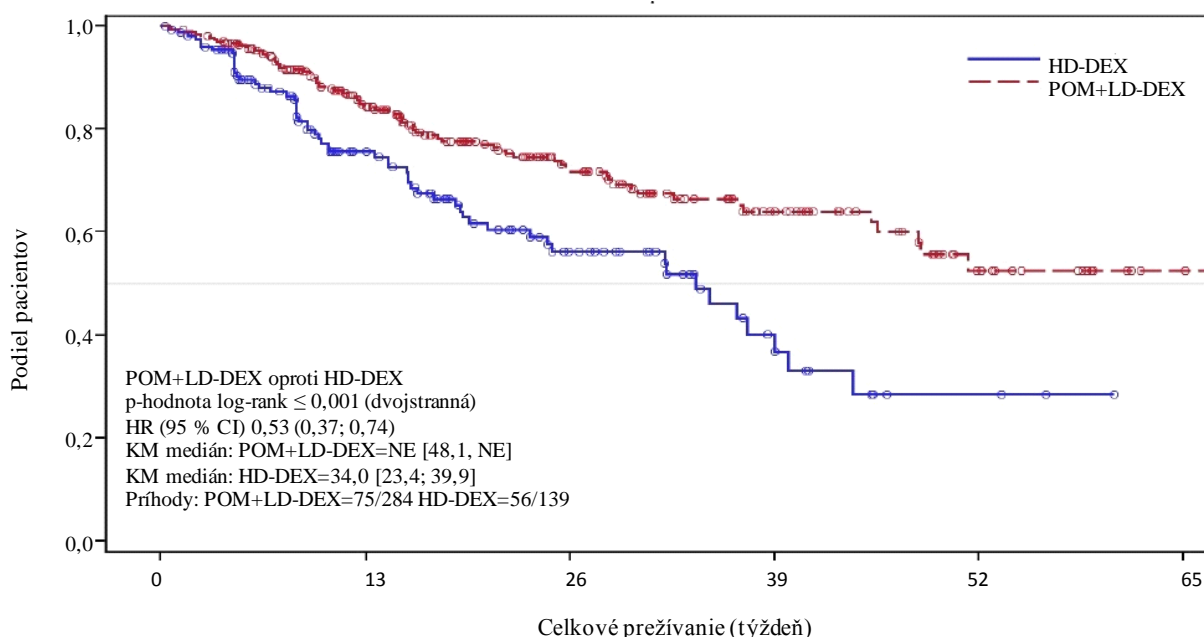
^b 95 % interval spoľahlivosti týkajúci sa mediánu celkového času prežívania.

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

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

Dátum uzávierky údajov: 7. september 2012

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



Dátum uzávierky údajov: 7. september 2012

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pomalidomid sa absorbuje s maximálnou plazmatickou koncentráciou (C_{max}) vyskytujúcou sa v rozmedzí 2 až 3 hodiny a minimálne 73 % sa absorbuje po podaní jednorazovej perorálnej dávky. Systémová expozícia (AUC) pomalidomidu sa zvyšuje približne lineárne a úmerne dávke. Po podaní viacnásobných dávok má pomalidomid akumulčný pomer 27 až 31 % AUC.

Súbežné podávanie s jedlom s vysokým obsahom tukov a vysokým obsahom kalórií spomaľuje rýchlosť absorpcie, čo znižuje stredné plazmatické C_{max} približne o 27 %, čo má však minimálny

účinko na celkovú mieru absorpcie s 8 %-ným znížením strednej AUC. Preto sa pomalidomid môže podávať bez ohľadu na príjem jedla.

Distribúcia

Pomalidomid má priemerný zdanlivý distribučný objem (V_d/F) v rozmedzí 62 až 138 l v rovnovážnom stave. Pomalidomid sa distribuuje do semena zdravých osôb v koncentrácii približne 67 % plazmatickej hladiny 4 hodiny po podaní dávky (približne T_{max}) po 4 dňoch dávkovania 2 mg jedenkrát denne. Väzba *in vitro* enantiomérov pomalidomidu na proteíny v ľudskej plazme sa pohybuje od 12 % do 44 % a nie je závislá od koncentrácie.

Biotransformácia

Pomalidomid je hlavnou cirkulujúcou zložkou (približne 70 % plazmatickej rádioaktivity) *in vivo* u zdravých osôb, ktoré dostali jednorazovú perorálnu dávku [^{14}C]-pomalidomidu (2 mg). Žiadne metabolity v množstve > 10 % vzhľadom na východiskovú alebo celkovú rádioaktivitu sa v plazme nezistili.

Hlavnými metabolickými dráhami eliminácie rádioaktivity sú hydroxylácia s následnou glukuronidáciou alebo hydrolyzou. *In vitro* boli identifikované CYP1A2 a CYP3A4 ako hlavné enzýmy zapojené do hydroxylácie pomalidomidu sprostredkovanvej CYP, s ďalšími malými príspevkami od CYP2C19 a CYP2D6. Pomalidomid je tiež substrátom P-glykoproteínu *in vitro*. Súbežné podávanie pomalidomidu s ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A4/5 a P-gp, alebo s karbamazepínom, silným induktorom CYP3A4/5, nemalo žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu pomalidomidu. Súbežné podávanie silného inhibítora CYP1A2 fluvoxamínu s pomalidomidom za prítomnosti ketokonazolu zvýšilo strednú expozíciu pomalidomidom o 107 % s 90% intervalom spoľahlivosti [91 % až 124 %] v porovnaní s pomalidomidom a ketokonazolom. V druhej štúdii na hodnotenie vplyvu samotného inhibítora CYP1A2 na metabolické zmeny, zvýšilo podávanie fluvoxamínu samotného s pomalidomidom strednú expozíciu pomalidomidom o 125 % s 90% intervalom spoľahlivosti [98 % až 157 %] v porovnaní s pomalidomidom samotným. Ak sa súbežne s pomalidomidom podávajú silné inhibítory CYP1A2 (napr. ciprofloxacín, enoxacín a fluvoxamín), znížte dávku pomalidomidu o 50 %. Podávanie pomalidomidu fajčiarom, fajčiacim tabak, o ktorom je známe, že indukuje CYP1A2 izoformu, nemalo klinicky relevantný vplyv na expozíciu pomalidomidom v porovnaní s expozíciou pomalidomidom pozorovanou u nefajčiarov.

Na základe *in vitro* údajov pomalidomid nie je inhibítorom ani induktorom izoenzýmov cytochrómu P-450 a neinhbuje transportéry liečiv, ktoré sa skúmali. Pri súbežnom podávaní pomalidomidu so substrátmi týchto dráh sa neočakávajú žiadne klinicky významné interakcie liečivo-liečivo.

Eliminácia

Pomalidomid sa eliminuje s mediánom plazmatického polčasu približne 9,5 hodiny u zdravých osôb a približne 7,5 hodiny u pacientov s mnohopočetným myelómom. Pomalidomid má priemerný celkový telový klírens (CL/F) približne 7-10 l/h.

Po jednorazovom perorálnom podaní [^{14}C]-pomalidomidu (2 mg) zdravým osobám sa približne 73 % rádioaktívnej dávky vylúčilo v moči a 15 % v stolici, približne 2 % a 8 % podaného rádioaktívneho uhlíka eliminovaného vo forme pomalidomidu v moči a v stolici.

Pomalidomid sa pred vylúčením v značnej miere metabolizuje, pričom výsledné metabolity sa vylučujú predovšetkým v moči. Tri hlavné metabolity v moči (vytvorené hydrolyzou alebo hydroxyláciou s následnou glukuronidáciou) tvoria približne 23 %, 17 % a 12 % dávky v moči, v uvedenom poradí.

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

Populačná farmakokinetika (FK)

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

Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o podávaní pomalidomidu deťom alebo dospievajúcim pacientom (vo veku < 18 rokov).

Starší ľudia

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky u zdravých jedincov a u pacientov s mnohopočetným myelómom sa nepozoroval významný vplyv veku (19-83 rokov) na perorálny klírens pomalidomidu. V klinických štúdiách sa nevyžadovala žiadna úprava dávkovania u starších pacientov (vo veku > 65 rokov) vystavených pomalidomidu (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Populačné farmakokinetické analýzy preukázali, že farmakokinetické ukazovatele pomalidomidu neboli u pacientov s poruchou funkcie obličiek (definované pomocou klírensu kreatinínu alebo odhadovaného pomeru glomerulárnej filtrácie [eGFR]) výrazne ovplyvnené, v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek ($CrCl \geq 60$ ml/min). Stredná normalizovaná AUC expozícia pomalidomidu u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ($eGFR \geq 30$ až ≤ 45 ml/min/1,73 m²) bola 98,2 % s 90 % intervalom spoľahlivosti [77,4 % až 120,6 %] v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Stredná normalizovaná AUC expozícia pomalidomidu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek bez potreby hemodialýzy ($CrCl < 30$ alebo $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) bola 100,2 % s 90 % intervalom spoľahlivosti [79,7 % až 127,0 %] v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Stredná normalizovaná AUC expozícia pomalidomidu sa zvýšila o 35,8 % s 90 % CI [7,5 % až 70,0 %] u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek s potrebou hemodialýzy ($CrCl < 30$ ml/min vyžadujúci hemodialýzu) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Stredné zmeny expozície pomalidomidu v každej z týchto skupín poruchy funkcie obličiek nemajú takú hodnotu, aby vyžadovali úpravu dávkovania.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene (definovanou podľa Child-Pugh kritérií) boli mierne zmenené farmakokinetické parametre v porovnaní so zdravými osobami. Stredná expozícia pomalidomidom vzrástla u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene o 51% s 90% intervalom spoľahlivosti [9 % až 110 %] v porovnaní so zdravými osobami. Stredná expozícia pomalidomidom vzrástla u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene o 58 % s 90% intervalom spoľahlivosti [13 % až 119 %] v porovnaní so zdravými osobami. Stredná expozícia pomalidomidom vzrástla u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene o 72 % s 90% intervalom spoľahlivosti [24 % až 138 %] v porovnaní so zdravými osobami. Stredný nárast v expozícii pomalidomidom v každej z týchto skupín nemá taký význam, aby kvôli nemu bola nutná úprava harmonogramu dávkovania alebo úprava dávky (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie po opakovanom podaní dávky

U potkanov bolo chronické podávanie pomalidomidu v dávkach 50, 250 a 1000 mg/kg/deň počas 6 mesiacov dobre tolerované. Žiadne nežiaduce nálezy sa nezistili až do 1000 mg/kg/deň (175-násobok pomeru expozície v porovnaní s klinickou dávkou 4 mg).

U opíc sa pomalidomid hodnotil v štúdiách po opakovanom podaní dávky trvajúcich až 9 mesiacov. V týchto štúdiách vykazovali opice väčšiu citlivosť na účinky pomalidomidu ako potkany. Primárne toxicity pozorované u opíc súviseli s hematopoetickými/lymforetikulárnymi systémami. V 9-mesačnej štúdii u opíc s dávkami 0,05; 0,1 a 1 mg/kg/deň bola pri dávke 1 mg/kg/deň pozorovaná u 6 zvierat morbidita a predčasná eutanázia a tieto účinky boli pripisované imunosupresívnym účinkom (stafylokoková infekcia, znížený počet lymfocytov v periférnej krvi, chronický zápal hrubého čreva, histologická lymfoidná deplécia a hypocelularita kostnej drene) pri vysokých expozíciách pomalidomidu (15-násobok pomeru expozície v porovnaní s klinickou dávkou 4 mg). Tieto imunosupresívne účinky mali za následok predčasnú eutanáziu u 4 opíc z dôvodu zlého zdravotného stavu (vodnatá stolica, nechutenstvo, znížený príjem jedla a úbytok hmotnosti); histopatologické hodnotenie týchto zvierat preukázalo chronický zápal hrubého čreva a atrofiu klkov tenkého čreva. Stafylokoková infekcia sa pozorovala u 4 opíc; 3 z týchto zvierat odpovedali na antibiotickú liečbu a 1 zomrelo bez liečby. Okrem toho nálezy zhodné s akútnou myeloidnou leukémiou viedli k eutanázii u 1 opice; klinické pozorovania a klinická patológia a/alebo zmeny kostnej drene pozorované u tohto zvierat'a zodpovedali imunosupresii. Minimálna alebo mierna proliferácia žľčovodu so súvisiacimi zvýšenými hladinami ALP a GGT sa pozorovali pri dávke 1 mg/kg/deň. Hodnotenie zotavených zvierat naznačilo, že všetky nálezy súvisiace s liečbou boli reverzibilné po 8 týždňoch od ukončenia dávkovania, s výnimkou proliferácie intrahepatálneho žľčovodu pozorovanej u 1 zvierat'a v skupine s dávkou 1 mg/kg/deň. Hladina bez pozorovaného nežiaduceho účinku (*No Observed Adverse Effect Level* - NOAEL) bola 0,1 mg/kg/deň (0,5-násobok pomeru expozície v porovnaní s klinickou dávkou 4 mg).

Genotoxicita/karcinogenita

Pomalidomid nebol mutagénny v bakteriálnych a cicavčích mutačných testoch a neindukoval chromozomálne aberácie v lymfocytoch ľudskej periférnej krvi ani tvorbu mikronukleov v polychromatických erythrocytoch v kostnej dreni potkanov, ktorým sa podávali dávky až 2000 mg/kg/deň. Štúdie karcinogenity sa neuskutočnili.

Fertilita a včasný embryonálny vývoj

V štúdii fertility a včasného embryonálneho vývoja u potkanov bol pomalidomid podávaný samcom a samicami v dávkovaní 25, 250 a 1000 mg/kg/deň. Vyšetrenie maternice počas 13. gestačného dňa preukázalo zníženie priemerného počtu živých embryí a zvýšenie postimplantačných strát pri všetkých dávkových hladinách. Preto NOAEL pre tieto pozorované účinky bola < 25 mg/kg/deň (AUC_{24h} bolo 39 960 ng•h/ml (nanogram•hodina/mililitre) pri tejto najnižšej testovanej dávke a pomer expozície bol 99-násobkom v porovnaní s klinickou dávkou 4 mg). Pri liečbe samcov v tejto štúdii boli samce parené s neliečenými samicami, všetky parametre maternice boli porovnateľné s kontrolami. Na základe týchto výsledkov boli pozorované účinky pripísané liečbe samíc.

Embryo-fetálny vývoj

Zistilo sa, že pomalidomid je teratogénny u potkanov a králikov, keď sa podáva počas obdobia hlavnej organogenézy. V štúdii embryofetálnej vývojovej toxicity u potkanov sa pri všetkých dávkových hladinách (25, 250 a 1000 mg/kg/deň) pozorovali malformácie ako chýbajúci močový mechúr, chýbajúca štítna žľaza a fúzia a chybné pripojenie lumbálnych a hrudných stavcových elementov (centrálny a/alebo neurálny oblúk).

V tejto štúdii sa nepozorovala žiadna maternálna toxicita. Preto bola maternálna NOAEL 1000 mg/kg/deň a NOAEL pre vývojovú toxicitu bola < 25 mg/kg/deň (AUC_{24h} bola 34 340 ng•h/ml v 17. gestačnom dni pri najnižšej testovanej dávke a pomer expozície bol 85-násobkom v porovnaní s klinickou dávkou 4 mg). U králikov spôsobil pomalidomid pri dávkach pohybujúcich sa od 10 do 250 mg/kg embryo-fetálne vývojové malformácie. Zvýšený výskyt srdcových anomálií sa pozoroval pri všetkých dávkach s významným zvýšením pri dávke 250 mg/kg/deň. Pri dávke 100 a 250 mg/kg/deň sa pozorovalo mierne zvýšenie postimplantačnej straty a mierne zníženie telesnej hmotnosti plodu. Pri dávke 250 mg/kg/deň sa pozorovali malformácie plodu, ktoré zahŕňali anomálie končatín (ohnutá a/alebo stočená predná a/alebo zadná končatina, nepripojený alebo chýbajúci prst) a súvisiace skeletálne malformácie (neosifikovaná záprstná kosť, chybné pripojená falanga a záprstná kosť, chýbajúci prst, neosifikovaná falanga a krátka neosifikovaná alebo ohnutá píšťala); stredne závažná dilatácia laterálnej komory v mozgu; abnormálne umiestnenie pravej subklavikulárnej artérie; chýbajúci stredný lalok pľúc; nízko uložená oblička; zmenená morfológia pečene; nekompletná alebo neosifikovaná panva; zvýšený priemer nadpočetných hrudných rebier a znížený priemer osifikovaných priechlavkov. Mierne zníženie prírastku maternálnej telesnej hmotnosti, významné zníženie triglyceridov a významné zníženie absolútnej a relatívnej hmotnosti sleziny sa pozorovali pri dávke 100 a 250 mg/kg/deň. Maternálna NOAEL bola 10 mg/kg/deň a vývojová NOAEL bola < 10 mg/kg/deň (AUC_{24h} bola 418 ng•h/ml 19. gestačný deň pri tejto najnižšej testovanej dávke, ktorá bola podobná ako hodnota získaná pri klinickej dávke 4 mg).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

manitol (E421)
škrob, predželatinovaný
nátriumstearylfumarát

Obal kapsuly:

Imnovid 1 mg tvrdé kapsuly

želatína,
oxid titaničitý (E171),
indigotín (E132)
žltý oxid železitý (E172)
biely a čierny atrament.

Imnovid 2 mg tvrdé kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171),
indigotín (E132),
žltý oxid železitý (E172)
erytrozín (E127)
biely atrament

Imnovid 3 mg tvrdé kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171),
indigotín (E132),
žltý oxid železitý (E172)
biely atrament

Imnovid 4 mg tvrdé kapsuly
želatína
oxid titaničitý (E171),
indigotín (E132),
brilantná modrá FCF (E133)
biely atrament

Tlačové farbivo

Imnovid 1 mg tvrdé kapsuly

Biely atrament

šielak
oxid titaničitý (E171)
simetikón
propylénglykol (E1520)
hydroxid amónny (E527)

Čierny atrament

šielak
čierny oxid železitý (E172)
propylénglykol (E1520)
hydroxid amónny (E527)

Imnovid 2 mg tvrdé kapsuly, Innovid 3 mg tvrdé kapsuly, Innovid 4 mg tvrdé kapsuly

Biely atrament

šielak
oxid titaničitý (E171)
simetikón
propylénglykol (E1520)
hydroxid amónny (E527)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Veľkosť balenia 14 alebo 21 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Kapsuly sa nemajú otvárať ani drviť. Ak sa prášok z pomalidomidu dostane do kontaktu s kožou, koža sa má okamžite a dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak sa pomalidomid dostane do kontaktu so sliznicami, majú sa dôkladne opláchnuť vodou.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Po skončení liečby sa nepoužitý liek musí vrátiť lekárnikovi.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

Imnovid 1 mg tvrdé kapsuly

EU/1/13/850/001
EU/1/13/850/005

Imnovid 2 mg tvrdé kapsuly

EU/1/13/850/002
EU/1/13/850/006

Imnovid 3 mg tvrdé kapsuly

EU/1/13/850/003
EU/1/13/850/007

Imnovid 4 mg tvrdé kapsuly

EU/1/13/850/004
EU/1/13/850/008

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 05. august 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 11/07/2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.
Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika

1. Držiteľ rozhodnutia o registrácii má dohodnúť podrobnosti kontrolovaného systému distribúcie s príslušnými národnými úradmi a musí zaviesť takéto programy na národnej úrovni, aby sa zaistilo že:
 - Pred uvedením lieku na trh všetci lekári, ktorí budú predpisovať pomalidomid a všetci lekárnici, ktorí budú pomalidomid vydávať, dostanú priamo adresovaný list pre zdravotníckych pracovníkov ako je popísané nižšie.
 - Pred začatím predpisovania (keď je to vhodné a po dohode s príslušným národným úradom, aj pred začatím vydávania lieku) budú mať všetci zdravotníckí pracovníci, ktorí budú predpisovať (a vydávať) pomalidomid, k dispozícii balík informácií pre lekárov obsahujúci:
 - Výukové materiály pre zdravotníckych pracovníkov
 - Brožúry pre pacientov
 - Karty pacientov

- Súhrn charakteristických vlastností lieku a písomnú informáciu pre používateľa a Označenie obalu.
- 2. Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zaviesť v každej členskej krajine program prevencie gravidity (*Pregnancy Prevention Program, PPP*). Podrobnosti PPP majú byť dohodnuté s príslušným národným úradom v každej členskej krajine a realizované pred uvedením lieku na trh.
- 3. Držiteľ rozhodnutia o registrácii má dohodnúť konečné znenie priamo adresovaného listu pre zdravotníckych pracovníkov a balíku informácií pre lekárov s príslušným národným úradom v každej členskej krajine a zaistiť, že tieto materiály budú obsahovať kľúčové prvky, ktoré sú popísané nižšie.
- 4. Držiteľ rozhodnutia o registrácii má dohodnúť zavedenie systému kariet pacientov v každej členskej krajine.

Kľúčové prvky

Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom (pred uvedením na trh)

Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom sa má skladať z dvoch častí:

- Hlavná časť textu schválená Výborom pre lieky na humánne použitie (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*)
- Špecifické národné požiadavky odsúhlasené príslušnými národnými úradmi ohľadne:
 - distribúcie lieku
 - zaistenia, že pred vydaním pomalidomidu boli uskutočnené všetky príslušné opatrenia

Výukové materiály pre zdravotníckych pracovníkov

Výukové materiály pre zdravotníckych pracovníkov majú obsahovať nasledujúce prvky:

- Stručné informácie o pomalidomide a jeho schválenej indikácii
- Maximálna doba platnosti predpisu
 - 4 týždne pre ženy, ktoré môžu otehotnieť
 - 12 týždňov pre mužov a ženy, ktoré nemôžu otehotnieť
- Informácie o potrebe vyhnúť sa expozícii plodu z dôvodu teratogénnych účinkov pomalidomidu u zvierat a očakávaného teratogénneho účinku pomalidomidu u ľudí
- Povinnosti zdravotníckych pracovníkov ohľadne predpisovania pomalidomidu
 - Potreba poskytnúť kompletne informácie a poradenstvo pre pacientov
 - Zaistenie schopnosti pacienta dodržiavať požiadavky bezpečného používania pomalidomidu
 - Potreba poskytnúť pacientom príslušné brožúry a karty pacientov.
- Rady ohľadne bezpečnosti týkajúce sa všetkých pacientov
 - Vlastnosti a liečebný postup pri trombocytopénii vrátane miery výskytu z klinických štúdií
 - Vlastnosti a liečebný postup pri srdcovom zlyhaní
 - Likvidácia nepotrebných liekov
 - Národné špecifický spôsob vydania pomalidomidu po jeho predpísaní
- Popis PPP a kategorizácia pacientov založená na pohlaví a fertilitate
 - Algoritmus na realizáciu PPP
 - Definícia ženy, ktorá môže otehotnieť, a postup lekára, ak si nie je istý
- Rady ohľadne bezpečnosti pre ženy, ktoré môžu otehotnieť
 - Potreba vyhnúť sa expozícii plodu
 - Popis PPP
 - Potreba účinnej antikoncepcie (a to aj v prípade, keď má žena amenoreu) a definícia účinnej antikoncepcie
 - Režim tehotenských testov
 - Informácie o vhodných testoch
 - Pred začiatkom liečby
 - Počas liečby na základe metódy antikoncepcie
 - Po ukončení liečby

- Potreba okamžite ukončiť liečbu pomalidomidom pri podozrení na tehotenstvo
- Potreba okamžite informovať ošetrojúceho lekára pri podozrení na tehotenstvo
- **Rady ohľadne bezpečnosti pre mužov**
 - Potreba vyhnúť sa expozícii plodu
 - Potreba používania kondómov, ak je sexuálna partnerka muža tehotná, alebo môže otehotnieť a nepoužíva antikoncepciu (a to aj v prípade, keď muž podstúpil vazektómiu)
 - Počas liečby pomalidomidom
 - Počas jedného týždňa po poslednej dávke
 - Počas liečby (ani počas prerušenia dávkovania) a počas 7 dní po vysadení liečby pomalidomidom nemá darovať spermie ani spermie.
 - Ak partnerka muža otehotnie počas obdobia, kedy muž užíva pomalidomid, alebo krátko po ukončení užívania pomalidomidu, má muž okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára
- **Požiadavky v prípade tehotenstva**
 - Inštrukcie na okamžité ukončenie liečby pomalidomidom pri podozrení na tehotenstvo u pacientiek
 - Potreba odporučiť špecializovanému alebo skúsenému lekárovi z odboru teratológie na vyhodnotenie situácie a príslušné rady
 - Národný kontakt na hlásenie akéhokoľvek podozrenia na tehotenstvo
 - Formulár na hlásenie tehotenstva
- **Potvrdzujúci formulár pre pacienta** na zaistenie, že pacienti dostávajú vhodné poradenstvo ohľadne liečby, antikoncepčných metód a prevencie gravidity, zodpovedajúce ich pohlaviu a fertilitu
- Formulár na hlásenie nežiaducich účinkov

Brožúry pre pacientov

Brožúry pre pacientov 3 typov:

- Brožúra pre ženy, ktoré môžu otehotnieť
- Brožúra pre ženy, ktoré nemôžu otehotnieť
- Brožúra pre mužov

Všetky brožúry pre pacientov majú obsahovať nasledujúce prvky:

- Informáciu o tom, že pomalidomid je teratogénny u zvierat, a že sa očakáva teratogénny účinok u ľudí
- Informáciu o tom, že pomalidomid môže spôsobovať trombocytopéniu a informáciu o potrebe pravidelných krvných vyšetrení
- Popis karty pacientov a jej potreby
- Likvidácia nepotrebných liekov
- Pokyny na zaobchádzanie s pomalidomidom pre pacientov, ošetrojúci personál a rodinných príslušníkov.
- Národné alebo iné platné spôsoby vydania pomalidomidu po jeho predpísaní
- Informáciu o tom, že pacient nemá dávať pomalidomid inej osobe
- Informáciu o tom, že pacient nesmie darovať krv počas liečby (ani počas prerušenia dávkovania) a počas 7 dní po vysadení liečby pomalidomidom
- Informáciu o tom, že pacient má informovať svojho lekára o akomkoľvek nežiaducom účinku

Nasledujúce informácie sa majú poskytnúť v príslušnej brožúre:

Brožúra pre ženy, ktoré môžu otehotnieť

- Potreba vyhnúť sa expozícii plodu
- Popis PPP
- Potreba účinnej antikoncepcie a definícia účinnej antikoncepcie
- Režim tehotenských testov
 - Pred začiatkom liečby

- Počas liečby (tiež počas prerušenia dávkovania) najmenej každé 4 týždne, okrem prípadu potvrdenej sterilizácie vajíčkovodov
- Po ukončení liečby
- Potreba okamžite ukončiť liečbu pomalidomidom pri podozrení na tehotenstvo
- Potreba okamžite informovať ošetrojúceho lekára pri podozrení na tehotenstvo

Brožúra mužov

- Potreba vyhnúť sa expozícii plodu
- Potreba používania kondómov, ak je sexuálna partnerka muža tehotná, alebo môže otehotnieť a nepoužíva antikoncepciu (a to aj v prípade, keď muž podstúpil vazektómiu)
 - Počas liečby pomalidomidom (tiež počas prerušenia dávkovania)
 - Počas 7 dní po poslednej dávke
- Informácia o tom, že ak partnerka muža otehotnie, má muž okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára
- Počas liečby (ani počas prerušenia dávkovania) a počas 7 dní po vysadení liečby pomalidomidom nemá darovať semeno ani spermie.

Karta pacienta

Karta pacienta má obsahovať nasledujúce prvky:

- Potvrdenie o príslušnom poradenstve
 - Dokumentáciu stavu fertility
 - Dátumy a výsledky tehotenských testov
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Uskutočniť neintervenčnú štúdiu po registrácii u pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom liečených s pomalidomidom na monitorovanie výskytu nežiaducich reakcií na liek v „reálnych podmienkach“ a na monitorovanie implementácie a dodržiavania programu prevencie gravidity spoločnosti Celgene (PPP) a na monitorovanie systému kontrolovanej distribúcie v každej krajine so súhlasom príslušného národného kompetentného orgánu (napr. monitorovanie vyplnenia karty pacienta).	Finálna správa z klinickej štúdie: 31. august 2023
Štúdie účinnosti po registrácii lieku (<i>post-authorisation efficacy study</i> , PAES) MM-007: Za účelom ďalšieho skúmania účinnosti pomalidomidu v kombinácii s bortezomibom a dexamethazónom v liečbe dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí sa predtým podrobili najmenej jednému terapeutickému režimu zahŕňajúcemu lenalidomid, má držiteľ rozhodnutia o registrácii podať finálnu analýzu OS z randomizovanej, otvorenej štúdie MM-007 fázy 3.	30. september 2021

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Imnovid 1 mg tvrdé kapsuly
pomalidomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 1 mg pomalidomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tvrdých kapsúl
21 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

UPOZORNENIE: Riziko závažných vrodených chýb. Neužívajte počas tehotenstva alebo dojčenia.
Musíte dodržiavať Program prevencie gravidity pre Imnovid.

8. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/850/005 (balenie so 14 tvrdými kapsulami)
EU/1/13/850/001 (balenie s 21 tvrdými kapsulami)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Imnovid 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Imnovid 1 mg tvrdé kapsuly

pomalidomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Celgene Europe B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Imnovid 2 mg tvrdé kapsuly

pomalidomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 2 mg pomalidomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tvrdých kapsúl

21 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

UPOZORNENIE: Riziko závažných vrodených chýb. Neužívajte počas tehotenstva alebo dojčenia. Musíte dodržiavať Program prevencie gravidity pre Imnovid.

8. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/850/006 (balenie so 14 tvrdými kapsulami)
EU/1/13/850/002 (balenie s 21 tvrdými kapsulami)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Imnovid 2 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Imnovid 2 mg tvrdé kapsuly

pomalidomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Celgene Europe B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Imnovid 3 mg tvrdé kapsuly

pomalidomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 3 mg pomalidomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tvrdých kapsúl

21 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

UPOZORNENIE: Riziko závažných vrodených chýb. Neužívajte počas tehotenstva alebo dojčenia. Musíte dodržiavať Program prevencie gravidity pre Imnovid.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/850/007 (balenie so 14 tvrdými kapsulami)
EU/1/13/850/003 (balenie s 21 tvrdými kapsulami)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Imnovid 3 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Imnovid 3 mg tvrdé kapsuly
pomalidomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Celgene Europe B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Imnovid 4 mg tvrdé kapsuly

pomalidomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 4 mg pomalidomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tvrdých kapsúl

21 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

UPOZORNENIE: Riziko závažných vrodených chýb. Neužívajte počas tehotenstva alebo dojčenia. Musíte dodržiavať Program prevencie gravidity pre Imnovid.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/850/008 (balenie so 14 tvrdými kapsulami)
EU/1/13/850/004 (balenie s 21 tvrdými kapsulami)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Imnovid 4 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Imnovid 4 mg tvrdé kapsuly

pomalidomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Celgene Europe B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Imnovid 1 mg tvrdé kapsuly
Imnovid 2 mg tvrdé kapsuly
Imnovid 3 mg tvrdé kapsuly
Imnovid 4 mg tvrdé kapsuly
pomalidomid

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Očakáva sa, že Innovid spôsobuje závažné vrodené chyby a môže viesť k úmrtiu plodu.

- Neužívajte tento liek, ak ste tehotná alebo môžete otehotnieť.
- Musíte dodržiavať antikoncepcčné odporúčania popísané v tejto písomnej informácii.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Innovid a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Innovid
3. Ako užívať Innovid
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Innovid
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Innovid a na čo sa používa

Čo je Innovid

Imnovid obsahuje liečivo „pomalidomid“. Tento liek je príbuzný s talidomidom a patrí do skupiny liekov, ktoré ovplyvňujú imunitný systém (prirodzenú obranyschopnosť tela).

Na čo sa Innovid používa

Imnovid sa používa na liečbu dospelých pacientov s typom rakoviny, ktorá sa nazýva „mnohopočetný myelóm“.

Imnovid sa používa s:

- **dvoma ďalšími liekmi** nazývanými „bortezomib“ (typ chemoterapeutického lieku) a „dexametazón“ (protizápalový liek) u ľudí, ktorým bola podaná minimálne jedna odlišná liečba, vrátane lenalidomidu.

alebo

- **jedným ďalším liekom** nazývaným „dexametazón“ u ľudí, u ktorých došlo k zhoršeniu myelómu napriek tomu, že boli podané minimálne dve odlišné liečby, vrátane lenalidomidu a bortezomibu.

Čo je mnohopočetný myelóm

Mnohopočetný myelóm je typ rakoviny, ktorá postihuje určitý typ bielych krviniek (nazývaných „plazmatické bunky“). Tieto bunky nekontrolovateľne rastú a hromadia sa v kostnej dreni. To má za následok poškodenie kostí a obličiek.

Mnohopočetný myelóm sa vo všeobecnosti nedá vyliečiť. Liečba však môže zmierniť prejavy a príznaky ochorenia, alebo môže spôsobiť, že na určitú dobu vymiznú. Ak k tomu dôjde, nazýva sa to „odpoveď na liečbu“.

Ako Imnovid pôsobí

Innovid pôsobí viacerými odlišnými spôsobmi:

- zastavením vývoja buniek myelómu
- stimuláciou imunitného systému, aby útočil na nádorové bunky
- zastavením tvorby krvných ciev zásobujúcich nádorové bunky.

Výhody užívania Imnovidu s bortezomibom a dexametazónom

Ak sa Imnovid užíva s bortezomibom a dexametazónom u ľudí, ktorým bol podaný minimálne jeden odlišný druh liečby, môže zabrániť zhoršovaniu mnohopočetného myelómu:

- Imnovid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom zabraňuje opätovnému výskytu mnohopočetného myelómu v priemere počas až 11 mesiacov v porovnaní so 7 mesiacmi u tých pacientov, ktorí užívajú len bortezomib a dexametazón.

Výhody užívania Imnovidu s dexametazónom

Ak sa Imnovid užíva s dexametazónom u ľudí, ktorým boli podané minimálne dve odlišné liečby, môže zabrániť zhoršovaniu mnohopočetného myelómu:

Innovid v kombinácii s dexametazónom zabraňuje opätovnému výskytu mnohopočetného myelómu v priemere počas až 4 mesiacov v porovnaní s 2 mesiacmi u tých pacientov, ktorí užívali len dexametazón.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Imnovid

Neužívajte Imnovid:

- ak ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť – pretože **sa očakáva škodlivý účinok Imnovidu na plod** (Muži a ženy užívajúci tento liek si musia prečítať časť „Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie – informácie pre ženy a mužov“ nižšie).
- ak môžete otehotnieť, s výnimkou, ak dodržiavate všetky nutné opatrenia na prevenciu tehotenstva (pozri „Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie – informácie pre ženy a mužov“). Ak môžete otehotnieť, váš lekár zaznamená a potvrdí pri každom predpísaní lieku, že boli prijaté všetky potrebné opatrenia.
- ak ste alergický na pomalidomid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že máte alergiu, poraďte sa so svojím lekárom.

Ak si nie ste istý, či sa vás týka niektorá z vyššie uvedených podmienok, pred užitím lieku Imnovid sa poraďte so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Imnovid, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak ste mali niekedy v minulosti krvné zrazeniny. Počas liečby liekom Imnovid ste vystavený zvýšenému riziku vzniku krvných zrazenín vo vašich žilách a tepnách. Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste užívali ďalšie lieky (napr. warfarín) alebo nižšiu dávku Imnovid na zníženie pravdepodobnosti, že sa u vás vyskytnú krvné zrazeniny.

- ak ste niekedy mali alergickú reakciu ako je vyrážka, svrbenie, opuch, závrat alebo sťažené dýchanie počas užívania príbuzných liekov nazývaných „talidomid“ alebo „lenalidomid“.
- ak ste mali infarkt, srdcové zlyhanie, máte problémy s dýchaním, alebo ak fajčíte, máte vysoký krvný tlak alebo vysoké hladiny cholesterolu.
- ak máte vysoký celkový počet nádorov v tele, vrátane kostnej drene. To by mohlo viesť k stavu, kedy dochádza k rozpadu nádorov, čo spôsobuje nezvyčajné hladiny chemických látok v krvi a výsledkom môže byť zlyhanie obličiek. Môžete tiež pociťovať nepravidelný tep. Tento stav sa nazýva syndróm z rozpadu nádoru.
- ak máte alebo ste mali neuropatiu (nervové poškodenie spôsobujúce brnenie alebo bolesť v rukách alebo chodidlách).
- ak máte alebo ste niekedy mali hepatitídu B (žltáčku typu B). Liečba Imnovidom môže spôsobiť, že sa u pacientov, ktorí sú nosičmi vírusu hepatitídy B, vírus znovu aktivuje, čo vedie k znovuobjaveniu sa infekcie. Váš lekár vás má pred začatím liečby testovať, či ste niekedy mali infekciu hepatitídy B.
- ak sa u vás prejaví alebo v minulosti prejavila kombinácia ktorýchkoľvek z nasledujúcich príznakov: vyrážka na tvári alebo rozšírená vyrážka, začervenanie pokožky, vysoká teplota, príznaky podobné chrípke, zväčšené lymfatické uzliny (prejavy závažnej kožnej reakcie nazývanej lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS), alebo syndróm precitlivenosti na liek, toxická epidermálna nekrolýza (TEN) alebo Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).

Je dôležité poznamenať, že u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených pomalidomidom sa môžu rozvinúť ďalšie typy rakoviny, preto má váš lekár starostlivo posúdiť prínos a riziko pri predpisovaní tohto lieku.

Po ukončení liečby musíte všetky nepoužité kapsuly vrátiť do lekárne.

Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie – informácie pre ženy a mužov

Nasledujúce podmienky musia byť dodržané tak, ako je to uvedené v Programe prevencie gravidity pre Imnovid.

Ženy a muži užívajúci Imnovid nesmú otehotnieť alebo splodiť dieťa. Je to preto, že u pomalidomidu sa očakáva škodlivý účinok na plod. Počas užívania lieku máte vy a váš partner používať účinné metódy antikoncepcie.

Ženy

Neužívajte Imnovid, ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť. Je to preto, že u tohto lieku sa očakáva škodlivý účinok na plod. Pred začatím liečby musíte informovať svojho lekára, ak môžete otehotnieť, a to aj v prípade, ak si myslíte, že to nie je pravdepodobné.

Ak môžete otehotnieť:

- musíte používať účinné metódy antikoncepcie počas najmenej 4 týždňov pred začiatkom liečby, počas celého trvania liečby a aspoň 4 týždne po skončení liečby. O najlepšej metóde antikoncepcie sa poraďte so svojím lekárom.
- pri každom predpísaní lieku sa lekár presvedčí, či ste porozumeli nevyhnutným opatreniam, ktoré treba prijať, aby sa predišlo tehotenstvu.
- váš lekár vám pred liečbou, najmenej každé 4 týždne počas liečby a aspoň 4 týždne po ukončení liečby urobí tehotenský test

Ak otehotniete napriek preventívnym opatreniam:

- musíte ihneď ukončiť liečbu a okamžite informovať svojho lekára.

Dojčenie

Nie je známe, či Imnovid prestupuje do ľudského materského mlieka. Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, informujte svojho lekára. Váš lekár vám poradí, či máte prestať alebo pokračovať v dojčení.

Muži

Imnovid prechádza do mužskej spermy.

- Ak je vaša partnerka tehotná alebo môže otehotnieť, musíte používať kondómy počas celého trvania liečby a 7 dní po skončení liečby.
- Ak vaša partnerka otehotnie počas užívania Imnovidu, okamžite informujte svojho lekára. Vaša partnerka má tiež vyhľadať lekára.
-

Počas liečby a ešte 7 dní po skončení liečby nesmiete darovať semeno ani spermie.

Darovanie krvi a vyšetrenia krvi

Počas liečby a ešte 7 dní po skončení liečby nesmiete darovať krv.

Pred liečbou Imnovidom a počas nej budete pravidelne absolvovať krvné testy. Je to preto, že váš liek môže spôsobiť pokles počtu krviniek, ktoré pomáhajú bojovať proti infekciám (biele krvinky) a počtu buniek, ktoré pomáhajú zastaviť krvácanie (krvné doštičky).

Váš lekár vás požiada o krvný test:

- pred liečbou
- každý týždeň počas prvých 8 týždňov liečby
- následne aspoň každý mesiac počas užívania Imnovidu.

Na základe výsledkov týchto vyšetrení vám môže váš lekár upraviť vašu dávku Imnovidu alebo ukončiť vašu liečbu. Lekár vám môže tiež upraviť dávku alebo ukončiť liečbu na základe vášho celkového zdravotného stavu.

Deti a dospelí

Neodporúča sa používať Imnovid u detí a mladých ľudí do 18 rokov.

Iné lieky a Imnovid

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Je to preto, že Imnovid môže ovplyvňovať spôsob účinku niektorých iných liekov. Tiež niektoré iné lieky môžu ovplyvňovať spôsob účinku Imnovidu.

Pred užívaním Imnovidu oznámte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, predovšetkým, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- niektoré antinyklotiká (lieky proti hubovým infekciám), ako je ketokonazol
- niektoré antibiotiká (napríklad ciprofloxacín, enoxacín)
- niektoré antidepresíva ako je fluvoxamín.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Niektorí ľudia pociťujú únavu, závrat, mdloby, zmätenosť alebo sú menej bdelí pri užívaní Imnovidu. Ak k tomu dôjde, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte žiadne nástroje ani stroje.

Imnovid obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na kapsulu, čo sa v podstate považuje za zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Imnovid

Imnovid vám musí podávať lekár so skúsenosťami v liečbe mnohopočetného myelómu.

Vždy užívajte lieky presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Kedy užívať Imnovid v kombinácii s iným liekom

Imnovid s bortezomibom a dexametazónom

- Pozrite príbalový leták bortezomibu a dexametazónu pre ďalšie informácie ohľadom ich používania a účinkov.
- Imnovid, bortezomib a dexametazón sa užívajú v „liečebných cykloch“. Každý cyklus trvá 21 dní (3 týždne).
- Pozrite tabuľku nižšie pre dávkovanie na každý deň 3-týždňového cyklu:
 - Každý deň si v tabuľke nájdite správny deň a zodpovedajúci liek.
 - Niektoré dni užijete všetky tri lieky, niektoré dni iba 2 alebo 1 liek a niektoré dni žiaden.
- **IMN:** Imnovid; **BOR:** Bortezomib; **DEX:** Dexametazón

Cyklus 1 až 8

Deň	Názov lieku		
	IMN	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√	√	√
5	√		√
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√	√	√
12	√		√
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

Cyklus 9 a ďalšie

Deň	Názov lieku		
	IMN	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√		
5	√		
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√		
12	√		
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

- Po ukončení každého 3-týždňového cyklu začnite nový.

Imnovid v kombinácii iba s dexametazónom

- Pozrite príbalový leták dexametazónu pre ďalšie informácie ohľadom jeho používania a účinkov.
- Imnovid a dexametazón sa užívajú v „liečebných cykloch“. Každý cyklus trvá 28 dní (4 týždne).
- Pozrite tabuľku nižšie pre dávkovanie na každý deň 4-týždňového cyklu:
 - Každý deň si v tabuľke nájdite správny deň a zodpovedajúci liek.
 - Niektoré dni užijete oba lieky, niektoré dni iba 1 liek a niektoré dni žiaden.

- **IMN:** Imnovid; **DEX:** Dexametazón

Deň	Názov lieku	
	IMN	DEX
1	√	√
2	√	
3	√	
4	√	
5	√	
6	√	
7	√	
8	√	√
9	√	
10	√	
11	√	
12	√	
13	√	
14	√	
15	√	√
16	√	
17	√	
18	√	
19	√	
20	√	
21	√	
22		√
23		
24		
25		
26		
27		
28		

- Po ukončení každého 4-týždňového cyklu začnite nový.

Koľko Imnovidu užívať s ďalšími liekmi

Imnovid s bortezumibom a dexametazónom

- Odporúčaná začiatková dávka Imnovidu je 4 mg na deň.
- Odporúčaná začiatková dávka bortezumibu bude určená vašim lekárom podľa vašej váhy a výšky (1,3 mg/m² povrchu tela).
- Odporúčaná začiatková dávka dexametazónu je 20 mg na deň. Pokiaľ ste vo veku nad 75 rokov, začiatková dávka je 10 mg na deň.

Imnovid v kombinácii iba s dexametazónom

- Odporúčaná dávka Imnovidu je 4 mg na deň.
- Odporúčaná začiatková dávka dexametazónu je 40 mg na deň. Pokiaľ ste vo veku nad 75 rokov, začiatková dávka je 20 mg na deň.

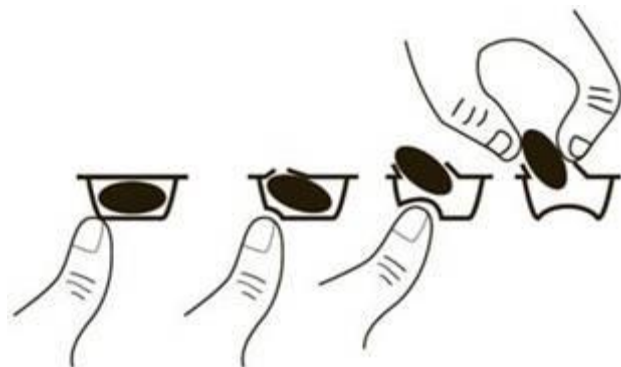
Váš lekár vám môže znížiť dávku Imnovidu, bortezumibu alebo dexametazónu, alebo zastaviť liečbu jedným alebo viacerými liekmi na základe výsledkov vašich krvných testov, vášho celkového stavu, iných liekov, ktoré môžete užívať (napr. ciprofloxacín, enoxacín a fluvoxamín) alebo ak sa u vás objavia vedľajšie účinky liečby (predovšetkým vyrážka alebo opuch). Ak trpíte ochorením pečene

alebo obličiek, váš lekár bude veľmi dôkladne kontrolovať váš zdravotný stav, kým budete užívať tento liek.

Ako užívať Imnovid

- Kapsuly nerozlamujte, neotvárajte ani nerozhrýzajte. Ak príde prášok z rozlomenej kapsuly Imnovidu do kontaktu s kožou, okamžite a dôkladne si umyte kožu mydlom a vodou.
- Kapsuly prehĺtajte celé, najlepšie je ich zapíť vodou.
- Kapsuly môžete užívať buď s jedlom alebo bez jedla.
- Imnovid užívajte každý deň približne v rovnakom čase.

Pri vyberaní kapsuly z blistra zatlačte len na jednu stranu kapsuly a tým ju pretlačte cez fóliu. Nepokúšajte sa tlačiť na stred kapsuly, tým by ste ju mohli rozlomiť.



Váš lekár vám poradí ako a kedy užívať Imnovid, ak máte problémy s obličkami a ste na dialyzačnej liečbe.

Trvanie liečby Imnovidom

V liečebných cykloch máte pokračovať, kým vám lekár nepovie, aby ste prestali.

Ak užijete viac Imnovidu, ako máte

Ak užijete viac Imnovidu ako máte, oznámte to lekárovi alebo choďte ihneď do nemocnice. Balenie lieku si vezmite so sebou.

Ak zabudnete užiť Imnovid

Ak zabudnete užiť Imnovid v stanovenom dni, užite ďalšiu kapsulu v obvyklom čase nasledujúci deň. Nezvyšujte počet kapsúl, ktoré užívate, aby ste nahradili neužitú dávku lieku Imnovid v predchádzajúci deň.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, prestaňte užívať Imnovid a okamžite vyhľadajte lekára – je možné, že potrebujete okamžitú lekársku pomoc:

- horúčka, zimnica, bolesť hrdla, kašeľ, vredy v ústnej dutine alebo akékoľvek iné príznaky infekcie (spôsobenej nižším počtom bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekcii),
- krvácanie alebo podliatiny bez príčiny, zahŕňajúce krvácanie z nosa a krvácanie z čriev alebo zo žalúdka (z dôvodu vplyvu na krvinky nazývané „krvné doštičky“),

- zrýchlené dýchanie, zrýchlený pulz, horúčka alebo zimnica, malé až žiadne množstvo moča, závrat a vracanie, zmätenosť, bezvedomie (z dôvodu infekcie krvi nazývanej sepsa alebo septický šok),
- závažná, pretrvávajúca alebo krvavá hnačka (pravdepodobne s bolesťou brucha alebo horúčkou) spôsobená baktériou nazývanou *Clostridium difficile*,
- bolesť na hrudi alebo bolesť nôh a opuch, predovšetkým predkolení alebo lýtok (spôsobené krvnými zrazeninami),
- dýchavičnosť (kvôli závažnej infekcii na hrudi, zápalu pľúc, srdcovému zlyhaniu alebo krvnej zrazenine),
- opuch tváre, pier, jazyka a hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním (v dôsledku závažného typu alergickej reakcie nazývaného angioedém),
- určité typy nádorov kože (spinozellulárny karcinóm kože a bazocellulárny karcinóm kože), ktoré môžu spôsobiť zmeny vo vzhľadu kože alebo kožné výrastky. Ak si v priebehu užívania Imnovidu všimnete akýchkoľvek zmien na koži, informujte čo najskôr svojho lekára.
- znovuobjavenie sa infekcie hepatitídy B, ktorá môže spôsobiť žltnutie kože a očí, tmavohnedo sfarbený moč, bolesť na pravej strane brucha, horúčku a pocit nevoľnosti alebo vracanie. Okamžite informujte svojho lekára, ak si všimnete ktorýkoľvek z týchto príznakov.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov uvedených vyššie, **prestaňte užívať Imnovid a okamžite vyhľadajte lekára** – je možné, že budete potrebovať okamžitú lekársku pomoc:

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- dýchavičnosť (dyspnoe)
- infekcie pľúc (pneumónia alebo bronchitída),
- infekcie nosa, prínosových dutín alebo hrdla spôsobené baktériou alebo vírusmi,
- nízky počet červených krviniek, ktorý môže zapríčiniť anémiu spôsobujúcu únavu a slabosť,
- nízke hodnoty draslíka v krvi (hypokaliémia), ktoré môžu spôsobiť slabosť, svalové kŕče, svalové bolesti, búšenie srdca (palpitácie), pocit brnenia alebo znecitlivenia, dýchavičnosť (dyspnoe), zmeny nálad,
- vysoká hladina cukru v krvi,
- strata chuti do jedla,
- zápcha, hnačka alebo nevoľnosť,
- nevoľnosť (vracanie),
- nedostatok energie,
- problémy so zaspávaním alebo spánkom,
- závrat, tras,
- svalové kŕče, svalová slabosť,
- bolesť kostí, bolesť chrbta,
- necitlivosť, pocit brnenia alebo pálenia na koži, bolesti v rukách alebo chodidlách (periférna senzorická neuropatia),
- opuch tela, vrátane opuchu rúk alebo nôh.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- pád,
- krvácanie v lebke,
- znížená schopnosť hýbať alebo cítiť (vnemy) vo vašich dlaniach, rukách, chodidlách a nohách spôsobená poškodením nervov (periférna senzomotorická neuropatia),
- necitlivosť, pocit brnenia alebo mravenčenia na koži (parestézia),
- pocit točenia hlavy a s tým súvisiace ťažkosti stáť a normálne sa pohybovať,
- opuch spôsobený zadržiavaním tekutiny,
- žihľavka (urtikária),

- vyrážky,
- svrbenie kože,
- pásový opar,
- rýchly a nepravidelný srdcový rytmus (fibrilácia predsieni),
- infarkt (bolesť na hrudi šíriaca sa do paží, krku, čeľuste, pocit potenia a dýchavičnosť, pocit na vracanie alebo vracanie)
- bolesť na hrudníku, infekcia hrudníka,
- zvýšený krvný tlak,
- pokles počtu červených a bielych krviniek a krvných doštičiek súčasne (pancytopénia), ktoré spôsobí, že budete náchylnejší na krvácanie a modriny. Môžete sa cítiť unavený a slabý, a môže sa vám ťažko dýchať (môžete mať dýchavičnosť), tiež je u vás väčšia pravdepodobnosť vzniku infekcie,
- pokles počtu lymfocytov (typ bielych krviniek) často spôsobený infekciou (lymfopénia),
- nízke hladiny magnézia v krvi (hypomagneziémia), ktoré môžu spôsobiť únavu, celkovú slabosť, svalové kŕče, podráždenosť a môžu vyústiť do nízkych hladín kalcia (hypokalcémia), ktoré môžu spôsobiť necitlivosť a pocit brnenia v rukách, nohách alebo perách, svalové kŕče, svalovú slabosť, závraty, zmätenosť,
- nízke hodnoty fosfátu (hypofosfatémie), ktoré môžu spôsobiť svalovú slabosť a podráždenie alebo zmätenosť,
- vysoké hladiny kalcia v krvi (hyperkalcémia), ktoré môžu spôsobiť spomalenie reflexov a slabosť kostrových svalov,
- vysoké hladiny draslíka v krvi, ktoré môžu vyvolať abnormálny rytmus srdca,
- nízke hladiny sodíka v krvi, ktoré môžu spôsobiť únavu a zmätenosť, svalové "zášklby", kŕče (epileptické záchvaty) alebo kómu,
- vysoké hladiny kyseliny močovej v krvi, čo môže spôsobiť formu artritídy nazývanú dna,
- nízky tlak krvi, ktorý môže spôsobiť závrat alebo stratu vedomia,
- príznaky podobné chrípke,
- bolestivá alebo suchá ústna dutina,
- zmeny chuti,
- bolesti brucha, opuch brucha,
- pocit zmätenosti,
- depresívna nálada,
- strata vedomia, odpadnutie,
- rozmazané videnie (katarakta),
- poškodenie obličiek,
- neschopnosť močiť,
- abnormálne pečenevé testy,
- infekcie močového traktu, ktoré môžu spôsobiť pocit pálenia pri močení alebo nutkanie na močenie,
- bolesť v panve,
- úbytok hmotnosti.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- mozgová mŕtvica (porážka),
- zápal pečene (hepatitída), ktorý môže spôsobiť svrbenie kože, zožltnutie kože a očných bielkov (žltáčka), svetlé sfarbenie stolice, tmavé sfarbenie moču a bolesť brucha,
- rozpad nádorových buniek vedúci k uvoľneniu toxických látok do krvného obehu (syndróm z rozpadu nádoru). To môže mať za následok problémy s obličkami.

Neznáme (frekvenciu z dostupných údajov nie je možné určiť):

- rozšírená vyrážka, vysoká telesná teplota, zväčšené lymfatické uzliny a postihnutie ďalších telesných orgánov (lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi, ktorá je známa ako syndróm DRESS alebo syndróm precitlivenosti na liek, toxická epidermálna nekrolýza alebo

Stevensov-Johnsonov syndróm). Ak sa u vás prejavia tieto príznaky, prestaňte pomalidomid užívať a ihneď kontaktujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku starostlivosť. Pozri aj časť 2.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Imnovid

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte Imnovid, ak spozorujete poškodenie alebo prejavy nepovolenej manipulácie s balením lieku.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Po skončení liečby nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Imnovid obsahuje

- Liečivo je pomalidomid.
- Ďalšie zložky sú manitol (E421), škrob predželatinovaný a natriumstearylfumarát.

Imnovid 1 mg tvrdá kapsula:

- Každá kapsula obsahuje 1 mg pomalidomidu.
- Obal kapsuly obsahuje: želatínu, oxid titaničitý (E171), indigotín (E132) a žltý oxid železitý (E172) a biely a čierny atrament.
- Atrament obsahuje: šelak, oxid titaničitý (E171), simetikón, propylénglykol (E1520) a hydroxid amónny (E527); (biely atrament) a šelak, čierny oxid železitý (E172), propylénglykol (E1520) a hydroxid amónny (E527); (čierny atrament).

Imnovid 2 mg tvrdá kapsula:

- Každá kapsula obsahuje 2 mg pomalidomidu.
- Obal kapsuly obsahuje: želatínu, oxid titaničitý (E171), indigotín (E132), žltý oxid železitý (E172), erytrozín (E127) a biely atrament.
- Atrament obsahuje: biely atrament - šelak, oxid titaničitý (E171), simetikón, propylénglykol (E1520) a hydroxid amónny (E527).

Imnovid 3 mg tvrdá kapsula:

- Každá kapsula obsahuje 3 mg pomalidomidu.
- Obal kapsuly obsahuje: želatínu, oxid titaničitý (E171), indigotín (E132), žltý oxid železitý (E172) a biely atrament.
- Atrament obsahuje: biely atrament - šelak, oxid titaničitý (E171), simetikón, propylénglykol (E1520) a hydroxid amónny (E527).

Imnovid 4 mg tvrdá kapsula:

- Každá kapsula obsahuje 4 mg pomalidomidu.
- Obal kapsuly obsahuje: želatínu, oxid titaničitý (E171), indigotín (E132), brilantnú modrú FCF (E133) a biely atrament.
- Atrament obsahuje: biely atrament - šelak, oxid titaničitý (E171), simetikón, propylénglykol (E1520) a hydroxid amónny (E527).

Ako vyzerá Innovid a obsah balenia

Imnovid 1 mg tvrdé kapsuly: Tmavomodrý nepriehľadný uzáver a žlté nepriehľadné telo s nápisom "POML 1 mg".

Imnovid 2 mg tvrdé kapsuly: Tmavomodrý nepriehľadný uzáver a oranžové nepriehľadné telo s nápisom "POML 2 mg".

Imnovid 3 mg tvrdé kapsuly: Tmavomodrý nepriehľadný uzáver a zelené nepriehľadné telo s nápisom "POML 3 mg".

Imnovid 4 mg tvrdé kapsuly: Tmavomodrý nepriehľadný uzáver a modré nepriehľadné telo s nápisom "POML 4 mg".

Každé balenie obsahuje 14 alebo 21 kapsúl. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií:

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

PRÍLOHA IV

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA ŽIADOSTI O JEDNOROČNÉ OBDOBIE OCHRANY UVEDENIA
LIEKU NA TRH, PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY**

Závěry predložené Európskou agentúrou pre lieky:

- **jednoročné obdobie ochrany uvedenia lieku na trh**

Výbor CHMP preskúmal údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, s ohľadom na ustanovenia článku 14 ods. 11 nariadenia (ES) č. 726/2004 a domnieva sa, že nová terapeutická indikácia prináša významný klinický prínos v porovnaní s existujúcimi terapiami, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.