PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Pomalidomid Accord 1 mg tvrde kapsule
Pomalidomid Accord 2 mg tvrde kapsule
Pomalidomid Accord 3 mg tvrde kapsule
Pomalidomid Accord 4 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Pomalidomid Accord 1 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 1 mg pomalidomida.

Pomalidomid Accord 2 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 2 mg pomalidomida.

Pomalidomid Accord 3 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 3 mg pomalidomida.

Pomalidomid Accord 4 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 4 mg pomalidomida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Pomalidomid Accord 1 mg tvrda kapsula

Tvrda želatinska kapsula s žutim tijelom kapsule i crvenom kapicom, s oznakom „PLM 1“ otisnutom bijelom tintom na tijelu kapsule. Veličina kapsule 4 (približno 14 mm duljine).

Pomalidomid Accord 2 mg tvrda kapsula

Tvrda želatinska kapsula s narančastim tijelom kapsule i crvenom kapicom, s oznakom „PLM 2“ otisnutom bijelom tintom na tijelu kapsule. Veličina kapsule 2 (približno 18 mm duljine).

Pomalidomid Accord 3 mg tvrda kapsula

Tvrda želatinska kapsula s tirkiznoplavim tijelom kapsule i crvenom kapicom, s oznakom „PLM 3“ otisnutom bijelom tintom na tijelu kapsule. Veličina kapsule 2 (približno 18 mm duljine).

Pomalidomid Accord 4 mg tvrda kapsula

Tvrda želatinska kapsula s tamnoplavim tijelom kapsule i crvenom kapicom, s oznakom „PLM 4“ otisnutom bijelom tintom na tijelu kapsule. Veličina kapsule 2 (približno 18 mm duljine).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Pomalidomid Accord u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom indiciran je u liječenju odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su prije toga primili barem jednu liniju liječenja koja uključuje lenalidomid.

Pomalidomid Accord u kombinaciji s deksametazonom indiciran je u liječenju odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim oblikom multiplog mijeloma koji su prije toga primili barem dvije linije liječenja, uključujući i lenalidomid i bortezomib, a kod kojih je bolest napredovala tijekom zadnje terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i provoditi pod nadzorom liječnika iskusnog u liječenju multiplog mijeloma.

Doziranje se nastavlja ili mijenja na temelju kliničkih i laboratorijskih nalaza (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Pomalidomid u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom
Preporučena početna doza pomalidomida iznosi 4 mg peroralno i uzima se jedanput na dan od 1. do 14. dana ponavljanih 21-dnevnih ciklusa.

Pomalidomid se primjenjuje u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom, kako je prikazano u tablici 1.
Preporučena početna doza bortezomiba iznosi 1,3 mg/m^2 intravenski ili supkutano jedanput na dan, a primjenjuje se na dane kako je označeno u tablici 1. Preporučena doza deksametazona je 20 mg peroralno jedanput na dan, a uzima se na dane kako je označeno u tablici 1.

Terapiju pomalidomidom u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom treba primjenjivati do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Tablica 1. Preporučena shema doziranja pomalidomida u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom

Od 1. do 8. ciklusa	Dan (21-dnevnog ciklusa)																				
	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)	•			•				•			•										
Deksametazon (20 mg)*	•	•		•	•			•	•		•	•									

Od 9. ciklusa nadalje	Dan (21-dnevnog ciklusa)																				
	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)	•							•													
Deksametazon (20 mg)*	•	•						•	•												

* Za bolesnike u dobi >75 godina vidjeti Posebne populacije.

Prilagodba doze ili prekid primjene pomalidomida
Da bi se moglo započeti s novim ciklusom terapije pomalidomidom, broj neutrofila mora biti ≥ 1 x 10^9/l, a broj trombocita ≥ 50 x 10^9/l.

Upute za prekid primjene ili smanjenje doze zbog nuspojava povezanih s pomalidomidom navedene su u tablici 2, a razine doza definirane su u tablici 3 u nastavku:

Tablica 2. Upute za prilagodbu doze pomalidomida[∞]

Toksičnost	**Prilagodba doze**
Neutropenija* ABN** <0,5 x 10^9/l ili febrilna neutropenija (vrućica ≥ 38,5°C i ABN <1 x 10^9/l)	Prekinuti liječenje pomalidomidom do kraja ciklusa. Tjedno pratiti KKS***.
Oporavak ABN na ≥ 1 x 10^9/l	Nastaviti liječenje pomalidomidom u dozi koja je za jednu razinu niža od prethodne.
Kod svakog sljedećeg pada na <0,5 x 10^9/l	Prekinuti liječenje pomalidomidom.
Oporavak ABN na ≥ 1 x 10^9/l	Nastaviti liječenje pomalidomidom u dozi koja je za jednu razinu niža od prethodne.
Trombocitopenija Broj trombocita <25 x 10^9/l	Prekinuti liječenje pomalidomidom do kraja ciklusa. Tjedno pratiti KKS***.
Oporavak broja trombocita na ≥ 50 x 10^9/l	Nastaviti liječenje pomalidomidom u dozi koja je za jednu razinu niža od prethodne.
Kod svakog sljedećeg pada na <25 x 10^9/l	Prekinuti liječenje pomalidomidom.
Oporavak broja trombocita na ≥ 50 x 10^9/l	Nastaviti liječenje pomalidomidom u dozi koja je za jednu razinu niža od prethodne.
Osip Osip = 2. do 3. stupnja	Razmisliti o privremenom prekidu primjene ili prestanku liječenja pomalidomidom.
Osip = 4. stupanj ili stvaranje mjehurića (uključujući angioedem, anafilaktičku reakciju, eksfolijativni ili bulozni osip ili ako se sumnja na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) ili reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS))	Trajno prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.4).
Ostalo Drugi štetni događaji ≥ 3. stupnja povezani s pomalidomidom	Prekinuti liječenje pomalidomidom do kraja ciklusa. U sljedećem ciklusu nastaviti liječenje u dozi koja je za jednu razinu niža od prethodne (prije ponovnog početka doziranja štetni događaj mora se povući ili smanjiti na ≤ 2. stupanj).

[∞] Upute za prilagodbu doze u ovoj tablici primjenjive su za pomalidomid u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom te za pomalidomid u kombinaciji s deksametazonom.
*U slučaju neutropenije, liječnik treba razmotriti primjenu čimbenika rasta.
**ABN – apsolutni broj neutrofila
***KKS – kompletna krvna slika

Tablica 3. Smanjenje doze pomalidomida[∞]

Razina doze	**Peroralna doza pomalidomida**
Početna doza	4 mg
Razina doze -1	3 mg
Razina doze -2	2 mg
Razina doze -3	1 mg

[∞] Smanjenje doze u ovoj tablici primjenjivo je za pomalidomid u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom te za pomalidomid u kombinaciji s deksametazonom.

Ako nuspojave nastupe nakon smanjenja doze na 1 mg, liječenje je potrebno prekinuti.

Jaki inhibitori CYP1A2
Ako se jaki inhibitori CYP1A2 (npr. ciprofloksacin, enoksacin i fluvoksamin) primjenjuju istodobno s pomalidomidom, dozu pomalidomida treba smanjiti za 50% (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Prilagodba doze ili prekid primjene bortezomiba
Upute za prekid primjene ili smanjenje doze zbog nuspojava povezanih s bortezomibom liječnik treba pogledati u sažetku opisa svojstava lijeka za bortezomib.

Prilagodba doze ili prekid primjene deksametazona
Upute za prekid primjene ili smanjenje doze zbog nuspojava povezanih s niskim dozama deksametazona navedene su u tablicama 4 i 5 u nastavku. Međutim, odluke o prekidu primjene ili nastavku liječenja donosi liječnik prema sažetku opisa svojstava lijeka.

Tablica 4. Upute za prilagodbu doze deksametazona

Toksičnost	**Prilagodba doze**
Dispepsija = 1. do 2. stupnja	Održavati dozu i liječiti blokatorima histaminskih H_2 receptora ili ekvivalentnim lijekom. Ako simptomi potraju, smanjiti dozu za jednu razinu.
Dispepsija ≥ 3. stupnja	Prekinuti dozu dok se simptomi ne stave pod kontrolu. Dodati H_2 blokator ili ekvivalent i nastaviti liječenje u dozi koja je za jednu razinu niža od prethodne.
Edem ≥ 3. stupnja	Primijeniti diuretike prema potrebi i smanjiti dozu za jednu razinu.
Konfuzija ili promjena raspoloženja ≥ 2. stupnja	Prekinuti liječenje dok se simptomi ne povuku. Nastaviti liječenje u dozi koja je za jednu razinu niža od prethodne.
Mišićna slabost ≥ 2. stupnja	Prekinuti liječenje dok se ne postigne mišićna slabost ≤ 1. stupnja. Nastaviti liječenje u dozi koja je za jednu razinu niža od prethodne.
Hiperglikemija ≥ 3. stupnja	Smanjiti dozu za jednu razinu. Liječiti inzulinom ili peroralnim hipoglikemicima prema potrebi.
Akutni pankreatitis	Ukinuti liječenje bolesnika deksametazonom.
Drugi štetni događaji ≥ 3. stupnja povezani s deksametazonom	Prekinuti liječenje deksametazonom dok se štetni događaj ne povuče do ≤ 2. stupnja. Nastaviti liječenje u dozi koja je za jednu razinu niža od prethodne.

Ako se oporavak od toksičnosti produlji više od 14 dana, primjenu deksametazona nastaviti u dozi koja je za jednu razinu niža od prethodne.

Tablica 5. Smanjenje doze deksametazona

Razina doze	**Dob ≤ 75 godina** **Doza (od 1. do 8. ciklusa: 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. dan 21-dnevnog ciklusa** **9. ciklus i nadalje: 1., 2., 8., 9. dan 21-dnevnog ciklusa)**	**Dob > 75 godina** **Doza (od 1. do 8. ciklusa: 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. dan 21-dnevnog ciklusa** **9. ciklus i nadalje: 1., 2., 8., 9. dan 21-dnevnog ciklusa)**
Početna doza	20 mg	10 mg
Razina doze -1	12 mg	6 mg
Razina doze -2	8 mg	4 mg

Primjenu deksametazona treba prekinuti u slučaju da bolesnik ne podnosi 8 mg ako je u dobi ≤ 75 godina ili 4 mg ako je u dobi > 75 godina.

U slučaju trajnog prekida primjene bilo koje komponente linije liječenja, o nastavku primjene ostalih lijekova odlučuje liječnik.

Pomalidomid u kombinaciji s deksametazonom
Preporučena početna doza pomalidomida iznosi 4 mg peroralno i uzima se jedanput na dan od 1. do 21. dana svakog 28-dnevnog ciklusa.

Preporučena doza deksametazona iznosi 40 mg peroralno i uzima se jedanput na dan 1., 8., 15. i 22. dana svakog 28-dnevnog ciklusa.

Terapiju pomalidomidom u kombinaciji s deksametazonom treba primjenjivati do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Prilagodba doze ili prekid primjene pomalidomida
Upute za prekid primjene ili smanjenje doze zbog nuspojava povezanih s pomalidomidom navedene su u tablicama 2 i 3.

Prilagodba doze ili prekid primjene deksametazona
Upute za prilagodbu doze zbog nuspojava povezanih s deksametazonom navedene su u tablici 4. Upute za smanjenje doze zbog nuspojava povezanih s deksametazonom navedene su u tablici 6 u nastavku. Međutim, odluke o prekidu primjene doze / nastavku liječenja donosi liječnik prema važećem sažetku opisa svojstava lijeka.

Tablica 6. Smanjenje doze deksametazona

Razina doze	**Dob ≤ 75 godina** **1., 8., 15. i 22. dan svakog 28-dnevnog ciklusa**	**Dob > 75 godina** **1., 8., 15. i 22. dan svakog 28-dnevnog ciklusa**
Početna doza	40 mg	20 mg
Razina doze -1	20 mg	12 mg
Razina doze -2	10 mg	8 mg

Primjenu deksametazona treba prekinuti u slučaju da bolesnik ne podnosi 10 mg ako je u dobi ≤ 75 godina ili 8 mg ako je u dobi >75 godina.

Posebne populacije

Starije osobe
Nije potrebna prilagodba doze pomalidomida.

Pomalidomid u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom
U bolesnika u dobi >75 godina, početna doza deksametazona je:
- od 1. do 8. ciklusa: 10 mg jedanput na dan 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dana svakog 21-dnevnog ciklusa
- od 9. ciklusa nadalje: 10 mg jedanput na dan 1., 2., 8. i 9. dana svakog 21-dnevnog ciklusa.

Pomalidomid u kombinaciji s deksametazonom
U bolesnika u dobi od >75 godina, početna doza deksametazona je:
- 20 mg jedanput na dan 1., 8., 15. i 22. dana svakog 28-dnevnog ciklusa.

Oštećenje funkcije jetre
Bolesnici s ukupnim bilirubinom u serumu >1,5 x GGN (gornja granica normale) bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Oštećenje funkcije jetre ima skromni učinak na farmakokinetiku pomalidomida (vidjeti dio 5.2). U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre definiranim na temelju Child-Pugh kriterija,

prilagodba početne doze pomalidomida nije potrebna. Ipak, bolesnike s oštećenjem funkcije jetre treba pozorno pratiti zbog mogućih nuspojava i, prema potrebi, smanjiti dozu ili prekinuti primjenu pomalidomida.

Oštećenje funkcije bubrega
U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze pomalidomida. U dane kad je primijenjena hemodijaliza, bolesnici trebaju uzeti svoju dozu pomalidomida nakon postupka hemodijalize.

Pedijatrijska populacija
Nema relevantne primjene pomalidomida u djece u dobi od 0 do 17 godina u indikaciji multiplog mijeloma.
Pomalidomid je ispitivan izvan odobrenih indikacija u djece u dobi od 4 do 18 godina s rekurentnim ili progresivnim tumorima mozga, no na temelju rezultata ispitivanja nije se moglo zaključiti da koristi od takve primjene nadmašuju rizike. Trenutačno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

Način primjene

Peroralna primjena.
Pomalidomid Accord tvrde kapsule treba uzimati peroralno u isto vrijeme svakoga dana. Kapsule se ne smiju otvarati, lomiti ili žvakati (vidjeti dio 6.6). Kapsule treba progutati cijele, po mogućnosti s vodom, s hranom ili bez nje. Ako bolesnik jedan dan zaboravi uzeti dozu pomalidomida, sljedeći dan ne smije uzeti veću dozu kako bi nadoknadio propuštenu, nego uobičajenu propisanu dozu prema rasporedu za taj dan.

Pri vađenju kapsule iz blistera preporučuje se pritisnuti samo jedan kraj kapsule, čime se smanjuje rizik od deformacije ili lomljenja kapsule.

4.3 Kontraindikacije

- Trudnoća.
- Žene reproduktivne dobi, osim kada su zadovoljeni svi uvjeti programa prevencije trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Muški bolesnici koji se ne mogu pridržavati traženih mjera kontracepcije (vidjeti dio 4.4).
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Teratogenost

Pomalidomid se ne smije uzimati u trudnoći jer se očekuje teratogeni učinak. Pomalidomid je strukturno srodan talidomidu. Talidomid je poznati teratogen za ljude koji uzrokuje teške životno ugrožavajuće urođene mane kod djeteta. Otkriveno je da je pomalidomid teratogen u štakora i kunića kad se primjenjuje tijekom razdoblja glavne organogeneze (vidjeti dio 5.3).
Svi bolesnici moraju ispuniti uvjete programa prevencije trudnoće, osim ako postoji pouzdan dokaz da bolesnik nije u reproduktivnoj dobi.

Kriteriji za žene koje nisu u reproduktivnoj dobi

Smatra se da bolesnica ili partnerica bolesnika nije u reproduktivnoj dobi ako ispunjava barem jedan od sljedećih kriterija:
- dob ≥ 50 godina te prirodno amenoroična tijekom ≥ 1 godine (amenoreja nakon kemoterapije ili u razdoblju dojenja ne isključuje reproduktivni potencijal)
- prerano zatajivanje rada jajnika verificirano od strane ginekologa
- prethodna obostrana salpingoovarijektomija ili histerektomija
- XY genotip, Turnerov sindrom, ageneza maternice.

Savjetovanje

Pomalidomid je kontraindiciran za žene u reproduktivnoj dobi, osim ako se ispune svi sljedeći zahtjevi:
- žena razumije očekivani teratogeni rizik za nerođeno dijete
- razumije potrebu za djelotvornom kontracepcijom, bez prekida, najmanje 4 tjedna prije početka liječenja te kroz cjelokupno trajanje liječenja kao i najmanje 4 tjedna nakon završetka liječenja
- čak i ako žena u reproduktivnoj dobi ima amenoreju, mora se pridržavati svih savjeta za djelotvornu kontracepciju
- žena mora biti u stanju pridržavati se mjera djelotvorne kontracepcije
- informirana je i shvaća moguće posljedice trudnoće i potrebu za hitnim savjetovanjem u slučaju rizika od trudnoće
- shvaća potrebu da se s liječenjem započne odmah po izdavanju pomalidomida, a nakon negativnog testa na trudnoću
- shvaća potrebu i prihvaća podvrgnuti se testiranju na trudnoću najmanje svaka 4 tjedna osim u slučaju potvrđenog podvezivanja jajovoda
- potvrđuje da razumije rizike i nužne mjere opreza povezane s primjenom pomalidomida.

Kod žena reproduktivne dobi liječnik pri propisivanju ovoga lijeka mora provjeriti:
- da se bolesnica pridržava uvjeta programa prevencije trudnoće, uključujući potvrdu o odgovarajućoj razini razumijevanja
- da je bolesnica razumjela prethodno navedene uvjete.

Za muške bolesnike koji uzimaju pomalidomid, farmakokinetički podaci su pokazali da je pomalidomid prisutan u ljudskoj spermi tijekom liječenja. Kao mjera opreza i uzimajući u obzir posebne populacije s potencijalno produljenim vremenom eliminacije, primjerice u slučaju oštećenja funkcije jetre, svi muški bolesnici koji uzimaju pomalidomid moraju ispuniti sljedeće uvjete:
- razumiju očekivani teratogeni rizik ako stupaju u spolne odnose s trudnicom ili ženom reproduktivne dobi
- shvaćaju potrebu za uporabom prezervativa u slučaju spolne aktivnosti s trudnicom ili ženom reproduktivne dobi koja ne koristi učinkovitu kontracepciju tijekom trajanja liječenja, tijekom prekida doze i 7 dana nakon prekida primjene i/ili prestanka liječenja. To uključuje muškarce kojima je učinjena vazektomija koji moraju upotrebljavati prezervative pri spolnoj aktivnosti s trudnicom ili ženom reproduktivne dobi jer sjemena tekućina može sadržavati pomalidomid čak i u odsutnosti spermatozoida.
- shvaćaju da, ako njihova partnerica zatrudni dok uzimaju pomalidomid ili 7 dana nakon što su prestali uzimati pomalidomid, trebaju odmah obavijestiti nadležnog liječnika te da se preporučuje uputiti partnericu liječniku specijalistu ili liječniku s iskustvom u teratologiji radi pregleda i savjeta.

Kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati barem jednu djelotvornu metodu kontracepcije najmanje 4 tjedna prije terapije, tijekom i najmanje 4 tjedna nakon liječenja pomalidomidom čak i u slučaju prekida liječenja, osim ako se bolesnica obveže na apsolutnu i neprekidnu apstinenciju koja se će se potvrđivati mjesečno. Ako za bolesnicu nije utvrđena djelotvorna kontracepcija, bolesnicu se mora uputiti odgovarajuće osposobljenom zdravstvenom radniku za savjet o kontracepciji kako bi je mogla početi primjenjivati.

Sljedeće se metode kontracepcije smatraju djelotvornim:
- implantat
- intrauterini uložak s otpuštanjem levonorgestrela
- depo preparat medroksiprogesteron acetata
- podvezivanje jajovoda
- spolni odnos samo s partnerom koji je podvrgnut vazektomiji; vazektomija se mora potvrditi dvjema negativnim analizama sperme

- progesteronske tablete koje inhibiraju ovulaciju (tj. dezogestrel).

Zbog povećanog rizika od venske tromboembolije u bolesnika s multiplim mijelomom koji uzimaju pomalidomid i deksametazon, ne preporučuju se kombinirane peroralne kontracepcijske tablete (vidjeti također dio 4.5). Ako bolesnica trenutačno primjenjuje kombiniranu oralnu kontracepciju, treba je zamijeniti nekom od prethodno navedenih djelotvornih metoda. Rizik od venske tromboembolije nastavlja se još 4 do 6 tjedana nakon prekida liječenja kombiniranim oralnim kontraceptivima. Djelotvornost steroidnih kontraceptiva može biti umanjena tijekom istodobnog liječenja deksametazonom (vidjeti dio 4.5).

Implantati i intrauterini ulošci koji otpuštaju levonorgestrel povezani su s povećanim rizikom od infekcije u vrijeme umetanja te s neredovitim vaginalnim krvarenjem. Treba razmotriti profilaktičku uporabu antibiotika, posebice u bolesnica s neutropenijom.

Intrauterini ulošci koji oslobađaju bakar općenito se ne preporučuju zbog mogućih rizika od infekcije u vrijeme umetanja te gubitka krvi menstrualnim krvarenjem, što može ugroziti bolesnicu s teškom neutropenijom ili teškom trombocitopenijom.

Testiranje na trudnoću

U skladu s lokalnom praksom, žene reproduktivne dobi moraju se, pod liječničkim nadzorom, podvrgnuti testovima na trudnoću, osjetljivosti od najmanje 25 mIU/ml, kako je to opisano u nastavku. Taj zahtjev uključuje žene reproduktivne dobi koje primjenjuju apsolutnu i neprekidnu apstinenciju. U idealnom slučaju testiranje na trudnoću trebalo bi obaviti isti dan kada i propisivanje i izdavanje lijeka. Do izdavanja pomalidomida ženama reproduktivne dobi treba doći unutar 7 dana od propisivanja.

Prije početka liječenja
Test na trudnoću pod liječničkim nadzorom treba provesti tijekom konzultacija kada se propisuje pomalidomid ili 3 dana prije posjeta liječniku koji propisuje lijek kada bolesnica primjenjuje djelotvornu kontracepciju najmanje 4 tjedna. Test treba potvrditi da bolesnica nije trudna u vrijeme početka liječenja pomalidomidom.

Praćenje i završetak liječenja
Test na trudnoću pod liječničkim nadzorom treba ponavljati najmanje svaka 4 tjedna, uključujući najmanje 4 tjedna nakon završetka liječenja, osim u slučaju potvrđenog podvezivanja jajovoda. Te testove na trudnoću treba provoditi na dan propisivanja lijeka ili 3 dana prije posjete liječniku koji propisuje lijek.

Dodatne mjere opreza

Bolesnike treba upozoriti da nikada ne daju svoj lijek drugoj osobi te da sve neiskorištene kapsule vrate svom ljekarniku nakon završetka liječenja.

Bolesnici ne smiju darivati krv, sjeme ili spermu tijekom liječenja (uključujući tijekom privremenih prekida liječenja) i još najmanje 7 dana nakon prekida liječenja pomalidomidom.

Pri rukovanju blisterima ili kapsulama zdravstveni radnici i njegovatelji moraju nositi rukavice za jednokratnu upotrebu. Trudnice ili žene koje misle da bi mogle biti trudne ne smiju rukovati blisterima ili kapsulama (vidjeti dio 6.6).

Edukacijski materijali, ograničenja pri propisivanju i izdavanju lijeka

Kako bi pomogao bolesnicima u izbjegavanju izloženosti fetusa pomalidomidu, nositelj odobrenja će zdravstvene radnike snabdjeti edukacijskim materijalima da naglasi upozorenja o očekivanoj teratogenosti pomalidomida, pruži savjet o kontracepciji prije početka liječenja te ponudi smjernice o potrebi testiranja na trudnoću. Liječnik koji propisuje lijek mora obavijestiti bolesnika o očekivanom teratogenom riziku i strogim mjerama prevencije trudnoće kako je to navedeno u programu prevencije

trudnoće te ponuditi bolesnicima odgovarajuću edukacijsku brošuru za bolesnike, karticu za bolesnika i/ili ekvivalentni materijal prema dogovoru sa svakim nacionalnim nadležnim tijelom. U suradnji s nacionalnim nadležnim tijelom uveden je program kontroliranog pristupa lijeku koji uključuje uporabu kartice za bolesnika i/ili ekvivalentnog materijala za kontrolu propisivanja i/ili izdavanja lijeka i prikupljanje informacija o indikaciji kako bi se nadzirala primjena lijeka izvan odobrenih indikacija unutar nacionalnog područja. U idealnom slučaju testiranje na trudnoću trebalo bi obaviti isti dan kada i propisivanje i izdavanje lijeka. Pomalidomid se ženama reproduktivne dobi treba izdati unutar 7 dana od propisivanja i negativnog rezultata testa na trudnoću provedenog pod medicinskim nadzorom. Ženama u reproduktivnoj dobi na jedan se recept može propisati terapija za najviše 4 tjedna prema režimima doziranja za odobrene indikacije (vidjeti dio 4.2), a svim drugim bolesnicima za najviše 12 tjedana.

Hematološki događaji

Neutropenija je bila najčešće zabilježena hematološka nuspojava 3. ili 4. stupnja kod bolesnika s relapsnim/refraktornim oblikom multiplog mijeloma nakon koje su slijedile anemija i trombocitopenija. Bolesnike valja nadzirati zbog hematoloških nuspojava, osobito neutropenije. Bolesnicima treba savjetovati da što prije prijave febrilne epizode. Liječnici trebaju obratiti pozornost na znakove krvarenja, uključujući epistakse, posebice u slučaju istodobne primjene lijekova za koje se zna da povećavaju rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.8). Kompletnu krvnu sliku treba provjeravati na početku liječenja, svaki tjedan tijekom prvih 8 tjedana te mjesečno nakon toga. Može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2). Bolesnicima može biti potrebna potpora primjenom krvnih preparata i/ili čimbenika rasta.

Tromboembolijski događaji

U bolesnika koji primaju pomalidomid u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom ili u kombinaciji s deksametazonom, nastali su venski tromboembolijski događaji (pretežno duboke venske tromboze i plućne embolije) te arterijski trombotski događaji (infarkt miokarda i cerebrovaskularni akcident) (vidjeti dio 4.8). Bolesnike s poznatim čimbenicima rizika za tromboemboliju - uključujući prethodnu trombozu – treba pomno nadzirati. Treba poduzeti mjere kako bi se smanjili svi promjenjivi čimbenici rizika (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija). Bolesnicima i liječnicima se savjetuje da obrate pozornost na znakove i simptome tromboembolije. Bolesnike treba uputiti da potraže liječničku pomoć ako osjete simptome poput nedostatka zraka, bolova u prsima, oticanja ruku ili nogu. Preporučuje se antikoagulacijska terapija (osim ako je kontraindicirana), primjerice acetilsalicilatnom kiselinom, varfarinom, heparinom ili klopidogrelom, osobito kod bolesnika s dodatnim čimbenicima rizika za trombozu. Odluku o primjeni profilaktičkih mjera treba donijeti nakon pažljive procjene rizičnih čimbenika kod pojedinog bolesnika. U kliničkim ispitivanjima, bolesnici su primali profilaksu acetilsalicilatnom kiselinom ili alternativnu antitrombotsku terapiju. Primjena eritropoetskih lijekova podrazumijeva rizik od trombotskih događaja uključujući tromboemboliju. Eritropoetske lijekove, i druge lijekove koji mogu povećati rizik od tromboze, treba stoga primjenjivati oprezno.

Poremećaji funkcije štitne žlijezde

Prijavljeni su slučajevi hipotireoidizma. Prije početka liječenja preporučuje se optimalna kontrola komorbiditetnih stanja koja utječu na funkciju štitne žlijezde. Preporučuje se funkciju štitne žlijezde provjeriti na početku te nadzirati tijekom liječenja.

Periferna neuropatija

Bolesnici s prisutnom perifernom neuropatijom ≥ 2. stupnja bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja s pomalidomidom. Kada se za takve bolesnike razmatra mogućnost liječenja pomalidomidom potreban je odgovarajući oprez.

Značajni poremećaj srčane funkcije

Bolesnici sa značajno poremećenom srčanom funkcijom (kongestivno zatajenje srca [stupanj III ili IV prema NYHA klasifikaciji]; infarktom miokarda unutar 12 mjeseci od početka ispitivanja; nestabilnom ili slabo kontroliranom anginom pektoris) bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja s pomalidomidom. Srčani događaji, uključujući kongestivno zatajenje srca, edem pluća i fibrilaciju atrija (vidjeti dio 4.8), zabilježeni su uglavnom u bolesnika s postojećom bolešću srca ili s čimbenicima rizika za srčanu bolest. Kada se za takve bolesnike razmatra mogućnost liječenja pomalidomidom, potreban je odgovarajući oprez uključujući povremeno praćenje znakova ili simptoma srčanih događaja.

Sindrom lize tumora

Rizik od lize tumora najveći je u onih bolesnika koji imaju veliku tumorsku masu prije početka liječenja. Te bolesnike treba pomno nadzirati te poduzimati odgovarajuće mjere opreza.

Druge primarne maligne bolesti

Druge primarne maligne bolesti, primjerice nemelanomski rak kože, zabilježene su kod bolesnika koji primaju pomalidomid (vidjeti dio 4.8). Zbog moguće pojave drugih primarnih malignih bolesti liječnici trebaju, prije i tijekom liječenja, pozorno obraditi bolesnike uporabom standardnih testova probira i prema potrebi započeti liječenje.

Alergijske reakcije i teške kožne reakcije

Uz primjenu pomalidomida zabilježeni su angioedem, anafilaktička reakcija i teške dermatološke reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (vidjeti dio 4.8). Liječnici trebaju upozoriti bolesnike na znakove i simptome tih reakcija i uputiti ih da odmah potraže medicinsku pomoć ako se navedeni simptomi pojave. Pomalidomid se mora ukinuti u slučaju eksfolijativnog ili buloznog osipa, ili ako postoji sumnja na Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu ili reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima te se više ne smije uvoditi u liječenje nakon prekida zbog navedenih reakcija. Bolesnici koji su prije imali ozbiljne alergijske reakcije povezane s talidomidom ili lenalidomidom bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Za takve bolesnike može postojati veći rizik od reakcija preosjetljivosti i ne smiju primati pomalidomid. O prekidu ili ukidanju primjene pomalidomida treba razmisliti u slučaju osipa na koži 2. do 3. stupnja. Pomalidomid se mora trajno ukinuti u slučaju angioedema i anafilaktičke reakcije.

Omaglica i konfuzija

Omaglica i konfuzno stanje zabilježeni su uz pomalidomid. Bolesnici moraju izbjegavati situacije u kojima bi omaglica ili konfuzija mogle predstavljati teškoću te ne smiju uzimati druge lijekove koji mogu prouzročiti omaglicu ili konfuziju ako prije toga nisu zatražili savjet liječnika.

Intersticijska bolest pluća (IBP)

Kod primjene pomalidomida opažena je intersticijska bolest pluća (IBP) i uz nju povezani događaji, uključujući slučajeve pneumonitisa. Kako bi se isključila IBP, potrebno je pažljivo procijeniti bolesnike s akutnom pojavom ili neobjašnjenim pogoršanjem plućnih simptoma. Pomalidomid treba prekinuti sve dok se ne ispitaju ovi simptomi, i ako se potvrdi IBP potrebno je započeti odgovarajuće liječenje. S primjenom pomalidomida se može nastaviti samo nakon temeljite procjene koristi i rizika.

Poremećaji funkcije jetre

U bolesnika liječenih pomalidomidom opažene su izrazito povišene razine alanin aminotransferaze i bilirubina (vidjeti dio 4.8). Bilo je i slučajeva hepatitisa koji su rezultirali ukidanjem primjene pomalidomida. Preporučuje se redovito pratiti funkciju jetre u prvih 6 mjeseci liječenja pomalidomidom, a nakon toga, kako je klinički indicirano.

Infekcije

Reaktivacija hepatitisa B rijetko je zabilježena u bolesnika koji primaju pomalidomid u kombinaciji s deksametazonom, a koji su prije bili zaraženi virusom hepatitisa B (HBV). Neki od tih slučajeva napredovali su u akutno zatajenje funkcije jetre, što je rezultiralo prekidom primjene pomalidomida. Status infekcije virusom hepatitisa B treba ustanoviti prije započinjanja liječenja pomalidomidom. Bolesnicima s pozitivnim testom na infekciju virusom hepatitisa B preporučuje se da zatraže savjet liječnika s iskustvom u liječenju hepatitisa B. Potreban je oprez kada se pomalidomid u kombinaciji s deksametazonom primjenjuje u bolesnika koji su prije bili zaraženi virusom hepatitisa B, uključujući bolesnike koji su anti-HBc pozitivni, ali HBsAg negativni. U tih bolesnika treba pomno pratiti pojavu znakova i simptoma aktivne infekcije virusom hepatitisa B tijekom cijele terapije.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Pri primjeni pomalidomida zabilježeni su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Slučajevi PML-a zabilježeni su nekoliko mjeseci do nekoliko godina nakon početka liječenja pomalidomidom. Ti su slučajevi obično zabilježeni u bolesnika koji istodobno uzimaju deksametazon ili koji su prethodno liječeni drugom imunosupresivnom kemoterapijom. Liječnici trebaju u redovitim intervalima pratiti bolesnike i trebaju uzeti u obzir pojavu PML-a u diferencijalnoj dijagnozi u bolesnika s novim ili pogoršanim neurološkim simptomima, kognitivnim ili bihevioralnim znakovima ili simptomima. Bolesnicima je također potrebno savjetovati da obavijeste svoje partnere ili njegovatelje o liječenju jer oni mogu primijetiti simptome kojih bolesnik nije svjestan.

Dijagnostička obrada za utvrđivanje PML-a treba se temeljiti na neurološkom pregledu, magnetskoj rezonanci mozga, analizi cerebrospinalnog likvora na DNK virusa JC (JCV) metodom lančane reakcije polimerazom (PCR) ili biopsijom mozga s testiranjem na JCV. Negativni rezultat metode PCR za JCV ne isključuje PML. Ako se ne može postaviti druga dijagnoza, može biti potrebno daljnje praćenje i procjenjivanje bolesnika.

Ako se sumnja na PML, daljnje doziranje mora se obustaviti do isključenja PML-a. Ako je PML potvrđen, davanje pomalidomida mora se trajno prekinuti.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak pomalidomida na druge lijekove

Ne očekuje se da će pomalidomid prouzročiti klinički važne farmakokinetičke interakcije zbog inhibicije ili indukcije izoenzima P450 ili inhibicije prijenosnika kad se primjenjuje istodobno sa supstratima tih enzima ili prijenosnika. Mogućnost takvih interakcija, uključujući mogući utjecaj pomalidomida na farmakokinetiku kombiniranih oralnih kontraceptiva, nije klinički evaluirana (vidjeti dio 4.4 Teratogenost).

Učinak drugih lijekova na pomalidomid

Pomalidomid se djelomično metabolizira preko CYP1A2 i CYP3A4/5. On je također supstrat P-glikoproteina. Istodobna primjena pomalidomida s jakim inhibitorom CYP3A4/5 i P-gp-a ketokonazolom, ili jakim induktorom CYP3A4/5 karbamazepinom, nije imala klinički važnog učinka na izloženost pomalidomidu. Istodobna primjena jakog inhibitora CYP1A2 fluvoksamina s pomalidomidom u prisutnosti ketokonazola, povećala je srednju vrijednost izloženosti pomalidomidu za 107% uz 90%-tni interval pouzdanosti [91% do 124%] u usporedbi s pomalidomidom s ketokonazolom. U drugom ispitivanju, u kojem je procijenjen doprinos samo inhibitora CYP1A2 na promjene metabolizma, istodobna primjena samog fluvoksamina s pomalidomidom povećala je srednju vrijednost izloženosti pomalidomidu za 125% uz 90%-tni interval pouzdanosti [98% do 157%]

u usporedbi sa samim pomalidomidom. Ako se jaki inhibitori CYP1A2 (npr. ciprofloksacin, enoksacin i fluvoksamin) primjenjuju istodobno s pomalidomidom, dozu pomalidomida smanjite za 50%.

Deksametazon

Istodobna primjena višestrukih doza do 4 mg pomalidomida i 20 mg do 40 mg deksametazona (slabog do umjerenog induktora nekoliko CYP enzima uključujući CYP3A) bolesnicima s multiplim mijelomom nije imala učinka na farmakokinetiku pomalidomida u usporedbi s onom kad se pomalidomid primjenjivao sam.

Učinak deksametazona na varfarin nije poznat. Savjetuje se pozorno nadzirati koncentracije varfarina tijekom liječenja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije. Ako žena liječena pomalidomidom zatrudni, liječenje se mora prekinuti i bolesnicu je potrebno uputiti liječniku specijaliziranom ili iskusnom u teratologiji na pregled i savjetovanje. Ako partnerica bolesnika koji uzima pomalidomid zatrudni, preporučuje se uputiti je liječniku specijaliziranom ili iskusnom u teratologiji na pregled i savjetovanje. Pomalidomid je prisutan u ljudskom sjemenu. Kao mjera opreza, svi muški bolesnici koji uzimaju pomalidomid trebaju upotrebljavati prezervative tijekom trajanja liječenja, za vrijeme prekida liječenja i 7 dana nakon završetka liječenja ako im je partnerica trudna ili u reproduktivnoj dobi te ne primjenjuje kontracepciju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Trudnoća

Očekuje se da će pomalidomid imati teratogeni učinak u ljudi. Pomalidomid je kontraindiciran tijekom trudnoće i kod žena u reproduktivnoj dobi, osim kad su zadovoljeni svi uvjeti za prevenciju trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se pomalidomid u majčino mlijeko u ljudi. Pomalidomid je bio otkriven u mlijeku ženki štakora tijekom laktacije nakon primjene u majke. Zbog mogućih nuspojava od pomalidomida u dojenčadi, mora se odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Otkriveno je da pomalidomid negativno utječe na plodnost i da je teratogen u životinja. Pomalidomid je prelazio placentu i bio je detektiran u fetalnoj krvi nakon primjene skotnim ženkama kunića, vidjeti dio 5.3.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pomalidomid malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Umor, snižena razina svijesti, konfuzija i omaglica prijavljeni su uz primjenu pomalidomida. Ako se u bolesnika pojavi takav utjecaj lijeka, treba ga upozoriti da ne upravlja vozilima, ne rukuje strojevima ili ne obavlja rizične zadatke za vrijeme liječenja pomalidomidom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Pomalidomid u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom

Najčešće zabilježeni poremećaji krvi i limfnog sustava bili su neutropenija (54,0%), trombocitopenija (39,9%) i anemija (32,0%). Ostale najčešće zabilježene nuspojave uključivale su perifernu senzornu neuropatiju (48,2%), umor (38,8%), proljev (38,1%), konstipaciju (38,1%) i periferni edem (36,3%). Najčešće zabilježene nuspojave 3. ili 4. stupnja bile su poremećaji krvi i limfnog sustava koji su uključivali neutropeniju (47,1%), trombocitopeniju (28,1%) i anemiju (15,1%). Najčešće zabilježena ozbiljna nuspojava bila je pneumonija (12,2%). Ostale ozbiljne nuspojave uključivale su pireksiju (4,3%), infekciju donjih dišnih puteva (3,6%), influencu (3,6%), plućnu emboliju (3,2%), fibrilaciju atrija (3,2%) i akutno oštećenje bubrega (2,9%).

Pomalidomid u kombinaciji s deksametazonom
U kliničkim ispitivanjima, najčešće zabilježene nuspojave bile su poremećaji krvi i limfnog sustava koji su uključivali anemiju (45,7%), neutropeniju (45,3%) i trombocitopeniju (27%); opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene koji su uključivali umor (28,3%), pireksiju (21%) i periferne edeme (13%); i infekcije i infestacije koje su uključivali pneumoniju (10,7%). Nuspojave periferne neuropatije bile su zabilježene u 12,3% bolesnika, a venska embolija ili tromboza (VTE) u 3,3% bolesnika. Najčešće zabilježene nuspojave 3. ili 4. stupnja bile su poremećaji krvi i limfnog sustava koji su uključivali neutropeniju (41,7%), anemiju (27%) i trombocitopeniju (20,7%); infekcije i infestacije koje su uključivale pneumoniju (9%); i opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene koji su uključivali umor (4,7%), pireksiju (3%) i periferne edeme (1,3%). Najčešće zabilježena ozbiljna nuspojava bila je pneumonija (9,3%). Ostale ozbiljne nuspojave uključivale su febrilnu neutropeniju (4,0%), neutropeniju (2,0%), trombocitopeniju (1,7%) i VTE (1,7%).

Nuspojave su češće nastajale tijekom prva 2 ciklusa liječenja pomalidomidom.

Tablični popis nuspojava

Sve nuspojave i nuspojave 3. ili 4. stupnja opažene u bolesnika liječenih pomalidomidom u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom, pomalidomidom u kombinaciji s deksametazonom te iz praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, navedene su u tablici 7 prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalosti nuspojava definirane su u skladu s važećom smjernicom kao: vrlo česte (≥1/10), česte (≥1/100 i <1/10), manje česte (≥1/1000 i <1/100) i nepoznato (učestalost se ne može utvrditi).

Tablica 7. Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet

Kombinacija terapije	**Pomalidomid/ bortezomib/deksametazon**		**Pomalidomid/ deksametazon**	
Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	**Sve nuspojave**	**Nuspojave 3. − 4. stupnja**	**Sve nuspojave**	**Nuspojave 3. − 4. stupnja**
Infekcije i infestacije				
pneumonija	vrlo često	vrlo često	-	-
pneumonija (bakterijske, virusne i gljivične infekcije, uključujući oportunističke infekcije)	-	-	vrlo često	često
bronhitis	vrlo često	često	često	manje često
infekcija gornjih dišnih puteva	vrlo često	često	često	često
virusna infekcija gornjih dišnih puteva	vrlo često	-	-	-
sepsa	često	često	-	-

Kombinacija terapije	**Pomalidomid/ bortezomib/deksametazon**		**Pomalidomid/ deksametazon**	
Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	**Sve nuspojave**	**Nuspojave 3. − 4. stupnja**	**Sve nuspojave**	**Nuspojave 3. − 4. stupnja**
septički šok	često	često	-	-
neutropenijska sepsa	-	-	često	često
kolitis uzrokovan bakterijom *Clostridium difficile*	često	često	-	-
bronhopneumonija	-	-	često	često
infekcija dišnih puteva	često	često	često	često
infekcija donjih dišnih puteva	često	često	-	-
infekcija pluća	često	manje često	-	-
influenca	vrlo često	često	-	-
bronhiolitis	često	često	-	-
infekcija mokraćnog sustava	vrlo često	često	-	-
nazofaringitis	-	-	često	-
herpes zoster	-	-	često	manje često
reaktivacija hepatitisa B	-	-	nepoznato*	nepoznato*
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)				
karcinom bazalnih stanica	često	manje često	-	-
karcinom bazalnih stanica kože	-	-	manje često	manje često
karcinom pločastih stanica kože	-	-	manje često	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava				
neutropenija	vrlo često	vrlo često	vrlo često	vrlo često
trombocitopenija	vrlo često	vrlo često	vrlo često	vrlo često
leukopenija	vrlo često	često	vrlo često	često
anemija	vrlo često	vrlo često	vrlo često	vrlo često
febrilna neutropenija	često	često	često	često
limfopenija	često	često	-	-
pancitopenija	-	-	često*	često*
Poremećaji imunološkog sustava				
angioedem	-	-	često*	manje često*
urtikarija	-	-	često*	manje često*
anafilaktička reakcija	nepoznato*	nepoznato*	-	-
odbacivanje transplantiranog solidnog organa	nepoznato*	-	-	-

Kombinacija terapije	**Pomalidomid/ bortezomib/deksametazon**		**Pomalidomid/ deksametazon**	
Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	**Sve nuspojave**	**Nuspojave 3. − 4. stupnja**	**Sve nuspojave**	**Nuspojave 3. − 4. stupnja**
Endokrini poremećaji				
hipotireoza	manje često*	-	-	-
Poremećaji metabolizma i prehrane				
hipokalijemija	vrlo često	često	-	-
hiperglikemija	vrlo često	često	-	-
hipomagnezijemija	često	često	-	-
hipokalcijemija	često	često	-	-
hipofosfatemija	često	često	-	-
hiperkalijemija	često	često	često	često
hiperkalcijemija	često	često	-	-
hiponatrijemija	-	-	često	često
smanjen apetit	-	-	vrlo često	manje često
hiperuricemija	-	-	često*	često*
sindrom lize tumora	-	-	manje često*	manje često*
Psihijatrijski poremećaji				
nesanica	vrlo često	često	-	-
depresija	često	često	-	-
konfuzno stanje	-	-	često	često
Poremećaji živčanog sustava				
periferna senzorička neuropatija	vrlo često	često	često	manje često
omaglica	vrlo često	manje često	često	manje često
tremor	vrlo često	manje često	često	manje često
sinkopa	često	često	-	-
periferna senzomotorička neuropatija	često	često	-	-
parestezija	često	-	-	-
disgeuzija	često	-	-	-
snižena razina svijesti	-	-	često	često
intrakranijalno krvarenje	-	-	često*	manje često*
cerebrovaskularni incident	-	-	manje često*	manje često*
Poremećaji oka				
katarakta	često	često	-	-
Poremećaji uha i labirinta				
vrtoglavica	-	-	često	često

Kombinacija terapije	**Pomalidomid/ bortezomib/deksametazon**		**Pomalidomid/ deksametazon**	
Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	**Sve nuspojave**	**Nuspojave 3. − 4. stupnja**	**Sve nuspojave**	**Nuspojave 3. − 4. stupnja**
Srčani poremećaji				
fibrilacija atrija	vrlo često	često	često*	često*
srčano zatajenje	-	-	često*	često*
infarkt miokarda	-	-	često*	manje često*
Krvožilni poremećaji				
duboka venska tromboza	često	manje često	često	manje često
hipotenzija	često	često	-	-
hipertenzija	često	često	-	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				
dispneja	vrlo često	često	vrlo često	često
kašalj	vrlo često	-	vrlo često	manje često
plućna embolija	često	često	često	manje često
epistaksa	-	-	često*	manje često*
intersticijska bolest pluća	-	-	često*	manje često*
Poremećaji probavnog sustava				
proljev	vrlo često	često	vrlo često	često
povraćanje	vrlo često	često	često	često
mučnina	vrlo često	manje često	vrlo često	manje često
konstipacija	vrlo često	često	vrlo često	često
bol u abdomenu	vrlo često	često	-	-
bol u gornjem abdomenu	često	manje često	-	-
stomatitis	često	manje često	-	-
suha usta	često	-	-	-
distenzija abdomena	često	manje često	-	-
gastrointestinalno krvarenje	-	-	često	manje često
Poremećaji jetre i žuči				
hiperbilirubinemija	-	-	manje često	manje često
hepatitis	-	-	manje često*	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
osip	vrlo često	često	često	često
pruritus	-	-	često	-
reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima	-	-	nepoznato*	nepoznato*

Kombinacija terapije	**Pomalidomid/ bortezomib/deksametazon**		**Pomalidomid/ deksametazon**	
Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	**Sve nuspojave**	**Nuspojave 3. − 4. stupnja**	**Sve nuspojave**	**Nuspojave 3. − 4. stupnja**
toksična epidermalna nekroliza	-	-	nepoznato*	nepoznato*
Stevens-Johnsonov sindrom	-	-	nepoznato*	nepoznato*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				
mišićna slabost	vrlo često	često	-	-
bol u leđima	vrlo često	često	-	-
bol u kostima	često	manje često	vrlo često	često
grčevi u mišićima	vrlo često	-	vrlo često	manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				
akutno oštećenje bubrega	često	često	-	-
kronično oštećenje bubrega	često	često	-	-
urinarna retencija	često	često	često	manje često
zatajenje bubrega	-	-	često	često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				
bol u zdjelici			često	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
umor	vrlo često	često	vrlo često	često
pireksija	vrlo često	često	vrlo često	često
periferni edem	vrlo često	često	vrlo često	često
nekardijalni bol u prsnom košu	često	često	-	-
edem	često	često	-	-
Pretrage				
povišena alanin aminotransferaza	često	često	često	često
smanjena tjelesna težina	često	često	-	-
smanjen broj neutrofila	-	-	često	često
smanjen broj bijelih krvnih stanica	-	-	često	često
smanjen broj trombocita	-	-	često	često
povišena mokraćna kiselina u krvi	-	-	često*	manje često*
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije				
pad	često	često	-	-

*Prijavljeno u razdoblju primjene nakon stavljanja u promet

Opis odabranih nuspojava

Učestalosti navedene u ovom dijelu odnose se na klinička ispitivanja provedena u bolesnika liječenih pomalidomidom u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom (Pom+Btz+Dex) ili s deksametazonom (Pom+Dex).

Teratogenost
Pomalidomid je strukturno srodan talidomidu. Talidomid je poznati teratogen za ljude koji uzrokuje teške životno ugrožavajuće urođene mane. Otkriveno je da je pomalidomid teratogen u štakora i kunića kad se primjenjuje tijekom razdoblja glavne organogeneze (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). Ako se pomalidomid uzima tijekom trudnoće, očekuje se teratogeni učinak pomalidomida na ljude (vidjeti dio 4.4).

Neutropenija i trombocitopenija
Neutropeniju je razvilo do 54,0% (Pom+Btz+Dex) bolesnika (47,1% (Pom+Btz+Dex) 3. ili 4. stupnja). Neutropenija je dovela do prestanka primjene pomalidomida u 0,7% bolesnika i rijetko je bila ozbiljna.

Febrilna neutropenija zabilježena je u 3,2% (Pom+Btz+Dex) bolesnika i 6,7% (Pom+Dex) bolesnika, a bila je ozbiljna u 1,8% (Pom+Btz+Dex) bolesnika i 4,0% (Pom+Dex) bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Trombocitopenija se pojavila u 39,9% (Pom+Btz+Dex) bolesnika i 27,0% (Pom+Dex) bolesnika. Trombocitopenija je bila 3. ili 4. stupnja u 28,1% (Pom+Btz+Dex) bolesnika i 20,7% (Pom+Dex) bolesnika, dovela je do prestanka primjene pomalidomida u 0,7% (Pom+Btz+Dex) bolesnika i 0,7% (Pom+Dex) bolesnika, a bila je ozbiljna u 0,7% (Pom+Btz+Dex) i 1,7% (Pom+Dex) bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Neutropenija i trombocitopenija obično su se češće pojavile u prva 2 ciklusa terapije pomalidomidom u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom ili s deksametazonom.

Infekcija
Infekcija je bila najčešća nehematološka toksičnost.

Infekcija se razvila u 83,1% (Pom+Btz+Dex) bolesnika i 55,0% (Pom+Dex) bolesnika (34,9% (Pom+Btz+Dex) i 24,0% (Pom+Dex) 3. ili 4. stupnja). Najčešće infekcije bile su infekcije gornjih dišnih puteva i pneumonija. Smrtonosne infekcije (5. stupnja) nastale su u 4,0% (Pom+Btz+Dex) bolesnika i 2,7% (Pom+Dex) bolesnika. Infekcije su dovele do prestanka primjene pomalidomida u 3,6% (Pom+Btz+Dex) bolesnika i 2,0% (Pom+Dex) bolesnika.

Tromboembolijski događaji
Profilaksa acetilsalicilatnom kiselinom (i drugim antikoagulansima u visokorizičnih bolesnika) bila je u kliničkim ispitivanjima obavezna za sve bolesnike. Preporučuje se antikoagulantna terapija (osim ako je kontraindicirana) (vidjeti dio 4.4).

Venski tromboembolijski događaji (VTE) zabilježeni su u 12,2% (Pom+Btz+Dex) i 3,3% (Pom+Dex) bolesnika (5,8% (Pom+Btz+Dex) i 1,3% (Pom+Dex) 3. ili 4. stupnja). VTE je zabilježen kao ozbiljna nuspojava u 4,7% (Pom+Btz+Dex) i 1,7% (Pom+Dex) bolesnika, reakcije sa smrtnim ishodom nisu bile zabilježene, a zbog VTE-a terapiju pomalidomidom prekinulo je do 2,2% (Pom+Btz+Dex) bolesnika.

Periferna neuropatija – pomalidomid u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom
Bolesnici u kojih je u 14 dana prije randomizacije bila prisutna periferna neuropatija ≥ 2. stupnja s bolovima bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Periferna neuropatija razvila se u 55,4% bolesnika (10,8% 3. stupnja; 0,7% 4. stupnja). Stope prilagođene za izloženost bile su slične u svim terapijskim skupinama. Približno 30% bolesnika s perifernom neuropatijom imalo je neuropatiju u anamnezi na

početku ispitivanja. Periferna neuropatija dovela je prestanka primjene bortezomiba u približno 14,4% bolesnika, pomalidomida u 1,8% i deksametazona u 1,8% bolesnika u skupini Pom+Btz+Dex i 8,9% bolesnika u skupini Btz+Dex.

Periferna neuropatija – pomalidomid u kombinaciji s deksametazonom
Bolesnici s prisutnom perifernom neuropatijom ≥ 2. stupnja bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Periferna neuropatija pojavila se u 12,3% bolesnika (1,0% 3. ili 4. stupnja). Nijedna nuspojava u vidu periferne neuropatije nije bila zabilježena kao ozbiljna, a periferna neuropatija dovela je do prestanka primjene u 0,3% bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Krvarenje
Hemoragijski poremećaji zabilježeni su uz primjenu pomalidomida, osobito u bolesnika s čimbenicima rizika kao što je istodobna primjena lijekova koji povećavaju sklonost krvarenju. Hemoragijski događaji uključuju epistaksu, intrakranijalno krvarenje i gastrointestinalno krvarenje.

Alergijske reakcije i teške kožne reakcije
Uz primjenu pomalidomida prijavljeni su angioedem, anafilaktička reakcija i teške kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima. Bolesnici s anamnezom teškog osipa koji je povezan s liječenjem lenalidomidom ili talidomidom ne smiju primati pomalidomid (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Nuspojave prijavljene u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 4 do 18 godina) s rekurentnim ili progresivnim tumorima mozga bile su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom pomalidomida u odraslih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U zdravih dobrovoljaca ispitane su doze pomalidomida od čak 50 mg kao jednokratna doza i nisu bile zabilježene ozbiljne nuspojave povezane s predoziranjem. U bolesnika s multiplim mijelomom ispitane su doze od čak 10 mg kao višekratne doze primjenjivane jedanput na dan, bez zabilježenih ozbiljnih nuspojava povezanih s predoziranjem. Toksičnost koja je ograničavala dozu bila je mijelosupresija. U ispitivanjima je uočeno da se pomalidomid uklanja hemodijalizom.

U slučaju predoziranja preporučuje se potporno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, ostali imunosupresivi, ATK oznaka: L04AX06.

Mehanizam djelovanja

Pomalidomid je izravno citotoksičan za mijelomske stanice, ima imunomodulatorno djelovanje i inhibira stromalnu potporu tumorskim stanicama multiplog mijeloma. Konkretno, pomalidomid inhibira proliferaciju i inducira apoptozu tumorskih stanica. Uz to, inhibira proliferaciju staničnih linija multiplog mijeloma rezistentnih na lenalidomid i sinergistički djeluje s deksametazonom inducirajući apoptozu tumorskih stanica u staničnim linijama osjetljivim i onima rezistentnim na lenalidomid.

Pomalidomid pojačava imunost posredovanu T i NK stanicama (engl. *Natural Killer,* NK) i inhibira stvaranje proinflamatornih citokina (npr. TNF-α i IL-6) u monocitima. Pomalidomid također inhibira angiogenezu blokadom migracije i adhezije endotelnih stanica.

Pomalidomid se vezuje izravno na protein cereblon (CRBN), dio kompleksa ligaze E3 koji uključuje protein 1 koji se veže na oštećeno mjesto deoksiribonukleinske kiseline (engl. *deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1*, DDB1), kulin 4 (CUL4) i regulator kulina 1 (Roc1) i može inhibirati autoubikvitinaciju CRBN-a unutar tog kompleksa. Ubikvitin ligaze E3 odgovorne su za poliubikvitinaciju različitih proteinskih supstrata, što može djelomično objasniti pleiotropne stanične učinke opažene kod liječenja pomalidomidom.

U prisutnosti pomalidomida *in vitro*, proteinski supstrati Aiolos i Ikaros podliježu ubikvitinaciji i posljedičnoj degradaciji, što dovodi do izravnih citotoksičnih i imunomodulatornih učinaka. Terapija pomalidomidom dovela je *in vivo* do smanjenja razina Ikarosa u bolesnika s recidivom multiplog mijeloma refraktornog na lenalidomid.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Pomalidomid u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom
Djelotvornost i sigurnost pomalidomida u kombinaciji s bortezomibom i niskom dozom deksametazona (Pom+Btz+LD-Dex) uspoređene su s bortezomibom i niskom dozom deksametazona (Btz+LD-Dex) u multicentričnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze III (CC-4047-MM-007) u prethodno liječenih odraslih bolesnika s multiplim mijelomom, koji su prethodno liječeni najmanje jednom linijom terapije, uključujući lenalidomid, i u kojih je bolest napredovala tijekom ili nakon posljednje terapije. U ispitivanje je bilo uključeno i randomizirano ukupno 559 bolesnika: 281 u skupinu koja je primala Pom+Btz+LD-Dex i 278 u skupinu koja je primala Btz+LD-Dex. Među bolesnicima 54% bili su muškarci, medijan dobi za ukupnu populaciju bio je 68 godina (raspon: 27 – 89 godina). Približno 70% bolesnika bilo je refraktorno na lenalidomid (71,2% u skupini Pom+Btz+LD-Dex, 68,7% u skupini Btz+LD-Dex). U približno 40% bolesnika to je bio prvi recidiv, a oko 73% bolesnika primalo je bortezomib kao prethodnu terapiju.

Bolesnici u skupini Pom+Btz+LD-Dex primali su peroralno 4 mg pomalidomida od 1. do 14. dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Bolesnici obiju skupina primali su bortezomib (1,3 mg/m^2 po dozi) 1., 4., 8. i 11. dana 21-dnevnog ciklusa od 1. do 8. ciklusa, i 1. i 8. dana 21-dnevnog ciklusa od 9. ciklusa nadalje. Niska doza deksametazona (20 mg na dan [bolesnici u dobi ≤ 75 godina] ili 10 mg na dan [bolesnici u dobi > 75 godina]) primjenjivana je objema skupinama bolesnika 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dana 21-dnevnog ciklusa od 1. do 8. ciklusa te 1., 2., 8. i 9. dana svakog 21-dnevnog ciklusa od 9. ciklusa nadalje. Doze su smanjivane i liječenje je privremeno prekinuto ili zaustavljeno prema potrebi kako bi se liječila toksičnost (vidjeti dio 4.2).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) u populaciji predviđenoj za liječenje (ITT) prema procjeni neovisnog povjerenstva za ocjenu odgovora (engl. *Independent Response Adjudication Committee*, IRAC) na temelju kriterija Međunarodne radne skupine za mijelom (*International Myeloma Working Group*, IMWG). Nakon medijana praćenja od 15,9 mjeseci, medijan PFS-a u skupini Pom+Btz+LD-Dex iznosio je 11,20 mjeseci (95% CI: 9,66; 13,73), dok je u skupini Btz+LD-Dex medijan PFS-a bio 7,1 mjesec (95% CI: 5,88; 8,48).

Sažetak ukupnih podataka djelotvornosti prikazan je u tablici 8 do datuma prestanka prikupljanja podataka 26. listopada 2017. Kaplan-Meierova krivulja za PFS u ITT populaciji prikazana je na slici 1.

Tablica 8. Sažetak ukupnih podataka djelotvornosti

	Pom+Btz+LD-Dex (N = 281)	Btz+LD-Dex (N = 278)
PFS (mjeseci)		
Medijan[a] (95% CI)[b]	11,20 (9,66; 13,73)	7,10 (5,88; 8,48)
HR[c] (95% CI), p-vrijednost[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-vrijednost[f]	5,02 (3,35; 7,52), <0,001	
Trajanje odgovora (mjeseci)		
Medijan[a] (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 pouzdanosti; CR = potpuni odgovor; HR = omjer hazarda; LD-Dex = niska doza deksametazona; OR = omjer izgleda; ORR = stopa ukupnog odgovora; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; POM = pomalidomid; PR = djelomičan odgovor; sCR = striktan potpuni odgovor; VGPR = vrlo dobar djelomičan odgovor

[a] Medijan se temelji na Kaplan-Meierovoj procjeni.

[b] 95% CI za medijan

[c] Na temelju Coxovog modela proporcionalnih hazarda.

[d] P-vrijednost temelji se na stratificiranom log-rang testu

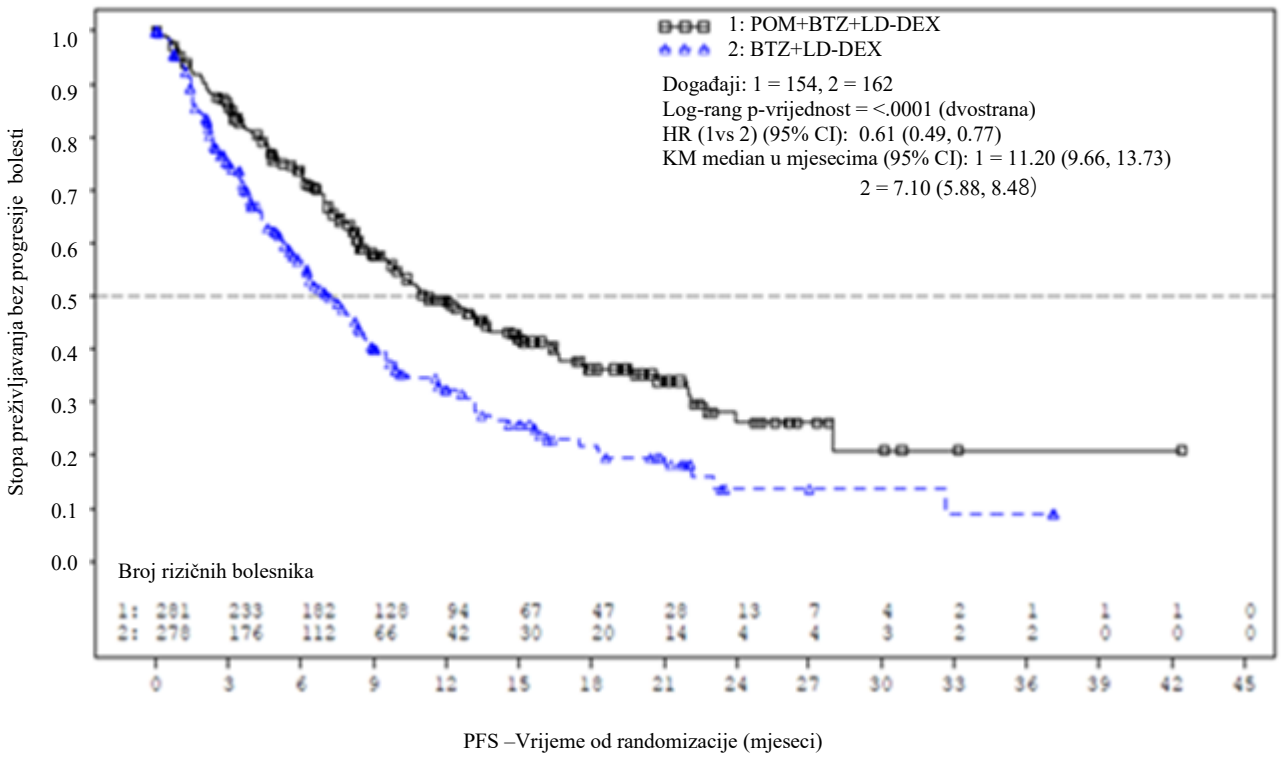
[e] Omjer izgleda odnosi se na Pom+Btz+LD-Dex:Btz+LD-Dex.

[f] P-vrijednost temelji se na Cochran-Mantel-Haenszelovom testu stratificiranom za dob (≤ 75 naspram > 75 godina), broju prethodnih linija liječenja protiv mijeloma (1 naspram >1) i beta-2 mikroglobulinu na probiru (< 3,5 mg/l naspram ≥ 3,5 mg/l; ≤ 5,5 mg/l naspram >5,5 mg/l).

Medijan trajanja liječenja bio je 8,8 mjeseci (12 ciklusa liječenja) u skupini Pom+Btz+LD-Dex i 4,9 mjeseci (7 ciklusa liječenja) u skupini Btz+LD-Dex.

Produljenje PFS-a bilo je izraženije u bolesnika koji su primili samo jednu prethodnu liniju terapije. U bolesnika koji su primili 1 prethodnu liniju terapije protiv mijeloma, medijan PFS-a bio je 20,73 mjeseca (95% CI: 15,11; 27,99) u skupini Pom+Btz+LD-Dex i 11,63 mjeseca (95% CI: 7,52; 15,74) u skupini Btz+LD-Dex. Smanjenje rizika od 46% opaženo je uz terapiju Pom+Btz+LD-Dex (HR = 0,54, 95% CI: 0,36; 0,82).

Slika 1. Preživljenje bez progresije bolesti na temelju IRAC-ove analize odgovora prema kriterijima IMWG-a (stratificirani log-rang test) (ITT populacija)



PFS –Vrijeme od randomizacije (mjeseci)

Podaci do: 26. listopada 2017.

Prema završnoj analizi ukupnog preživljenja (OS), s datumom prestanka prikupljanja podataka od 13. svibnja 2022. (medijan razdoblja praćenja 64,5 mjeseci), medijan ukupnog preživljenja na temelju Kaplan-Meierove procjene bio je 35,6 mjeseci u skupini Pom+Btz+LD-Dex i 31,6 mjeseci u skupini Btz+LD-Dex; HR = 0,94; 95% CI: -0,77; 1,15 s ukupnom stopom događaja od 70,0%. Analiza ukupnog preživljenja nije bila prilagođena za kasnije primljene terapije.

Pomalidomid u kombinaciji s deksametazonom

Djelotvornost i sigurnost pomalidomida u kombinaciji s deksametazonom procijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze III (CC-4047-MM-003), u kojem je terapija pomalidomidom s niskom dozom deksametazona (Pom+LD-Dex) bila uspoređena s monoterapijom visokim dozama deksametazona (HD-Dex) u prethodno liječenih odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim oblikom multiplog mijeloma, koji su prethodno liječeni s najmanje dvije linije terapije, uključujući lenalidomid i bortezomib, i kod kojih je bolest progredirala tijekom zadnje terapije. Ukupno je 455 bolesnika bilo uključeno u ispitivanje: 302 u skupinu koja je primala Pom+LD-Dex i 153 u skupinu koja je primala HD-Dex. Većina bolesnika bili su muškarci (59%) i bijelci (79%); medijan dobi u populaciji bio je 64 godine (raspon 35 – 87 godina).

Bolesnici u skupini koja je primala Pom+LD-Dex primali su 4 mg pomalidomida peroralno od 1. do 21. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. LD-Dex (40 mg) primjenjivao se jedanput na dan 1., 8., 15. i 22. dana 28-dnevnog ciklusa. U skupini koja je primala HD-Dex, deksametazon (40 mg) se primjenjivao jedanput na dan od 1. do 4. dana, od 9. do 12. dana te od 17. do 20. dana 28-dnevnog ciklusa. Bolesnici u dobi od >75 godina počeli su liječenje dozom od 20 mg deksametazona. S liječenjem bolesnika nastavilo se sve do progresije bolesti.

Primarni ishod djelotvornosti bilo je preživljenje bez progresije bolesti prema kriterijima Međunarodne radne skupine za mijelom (IMWG). U analizi ITT populacije medijan razdoblja PFS-a prema procjeni IRAC-a, a na temelju IMWG kriterija, bio je 15,7 tjedana (95% CI: 13,0; 20,1) u skupini bolesnika koji su primali Pom+LD-Dex; procijenjena stopa preživljenja bez događaja iznosila je 35,99% (±3,46%) na 26 tjedana. U skupini koja je primala HD-Dex, medijan PFS-a bio je 8,0 tjedana (95% CI: 7,0; 9,0) uz stopu preživljenja bez događaja od 12,15% (±3,63%) na 26 tjedana. PFS je procijenjen u nekoliko važnih podskupina: po spolu, rasi, ECOG statusu, stratifikacijskim čimbenicima (dob, populacija s bolešću, prethodne antimijelomske terapije [2, >2]), odabranim prognostički značajnim parametrima (početna razina beta-2 mikroglobulina, početna razina albumina, početno oštećenje bubrega i citogenetski rizik) te izloženosti i refraktornosti prije antimijelomskih terapija. Bez obzira na procjenjivanu podskupinu, PFS je većinom bio u skladu s onim u analizi ITT populacije u obje terapijske skupine.

PFS u ITT populaciji i pripadajuća Kaplan-Meierova krivulja preživljenja prikazani su u tablici 9, odnosno na slici 2.

Tablica 9. Razdoblje preživljenja bez progresije bolesti prema sustavnom pregledu IRAC-a na temelju kriterija IMWG-a (stratificirani log-rang test) (analiza ITT populacije)

	Pom+LD-Dex (N=302)	**HD-Dex (N=153)**
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
cenzurirani, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
s progresijom/umrli, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Razdoblje bez progresije bolesti (tjedni)		
medijan[a]	15,7	8,0
dvostrani 95% CI[b]	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
omjer hazarda (Pom+LD-Dex:HD-Dex) 2-strani 95% CI[c]	0,45 [0,35; 0,59]	
dvostrana p-vrijednost log-rang testa[d]	<0,001	

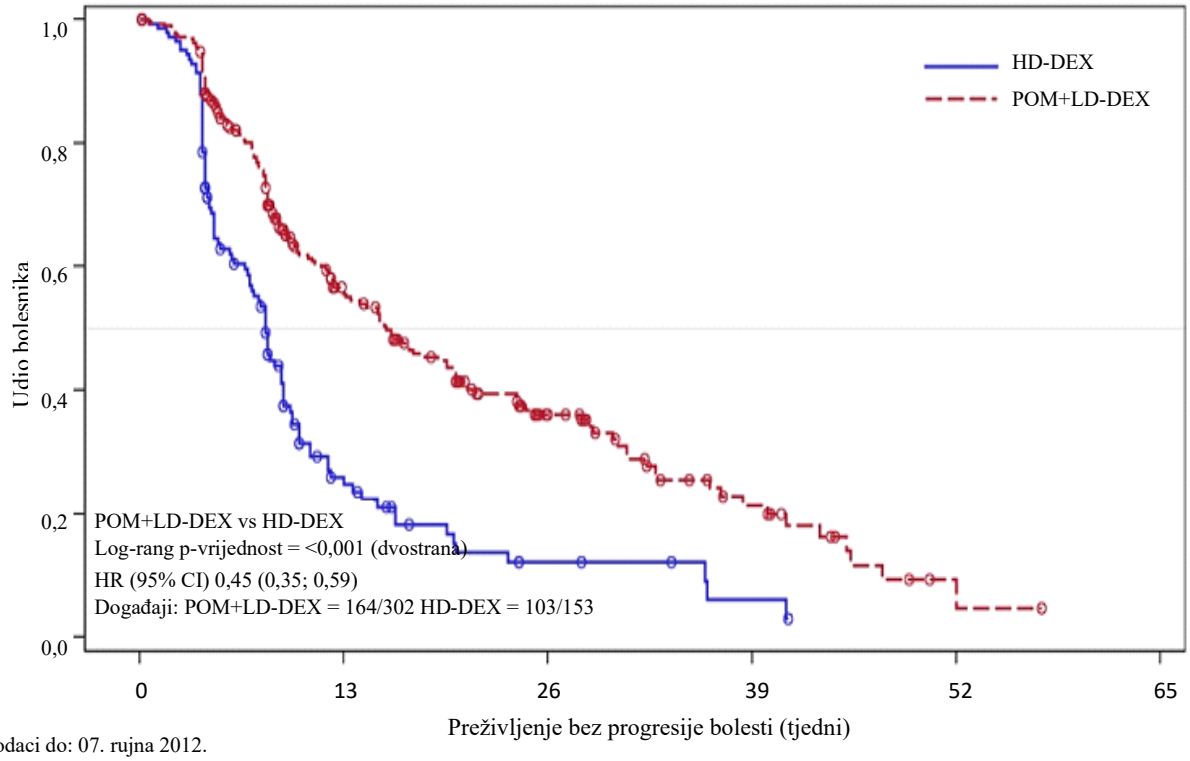
Napomena: CI = interval pouzdanosti; IRAC = neovisno povjerenstvo koje daje konačnu ocjenu kliničkog ispitivanja

[a] Medijan se temelji na Kaplan-Meierovoj procjeni.

[b] 95% interval pouzdanosti za medijan razdoblja ukupnog preživljenja bez progresije bolesti

[c] Na temelju Coxovog modela proporcionalnih hazarda kojim su se usporedile funkcije hazarda u terapijskim skupinama; stratificirano prema dobi (≤ 75 naspram >75), populacija s bolešću (refraktornom i na lenalidomid i na bortezomib naspram one koja nije refraktorna ni na jednu od te dvije djelatne tvari) te prethodni broj antimijelomskih terapija (=2 naspram >2).
[d] p-vrijednost temelji se na nestratificiranom log-rang testu s istim stratifikacijskim čimbenicima kao i u gornjem Coxovom modelu.
Podaci do: 07. rujna 2012.

Slika 2. Preživljenje bez progresije bolesti na temelju IRAC-ovog sustavnog pregleda odgovora prema kriterijima IMWG-a (stratificirani log-rang test) (analiza ITT populacije)



Podaci do: 07. rujna 2012.

Ukupno preživljenje bilo je ključni sekundarni ishod ispitivanja. Ukupno je 226 (74,8%) bolesnika koji su primali Pom+LD-Dex i 95 (62,1%) bolesnika koji su primali HD-Dex bilo živo do datuma prestanka prikupljanja podataka (07. rujna 2012.). Medijan razdoblja ukupnog preživljenja prema Kaplan-Meierovoj procjeni u skupini koja je primala Pom+LD-Dex nije bio postignut, ali očekuje se da bi iznosio najmanje 48 tjedana, što je donja granica 95% CI. Medijan razdoblja ukupnog preživljenja u skupini koja je primala HD-Dex iznosio je 34 tjedna (95% CI: 23,4; 39,9). Jednogodišnja stopa bez događaja iznosila je 52,6% (±5,72%) u skupini Pom+LD-Dex i 28,4% (±7,51%) u skupini HD-Dex. Razlika u ukupnom preživljenju između dvije terapijske skupine bila je statistički značajna (p<0,001).

Ukupno preživljenje u ITT populaciji i pripadajuća Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljenje prikazani su u tablici 10, odnosno na slici 3.

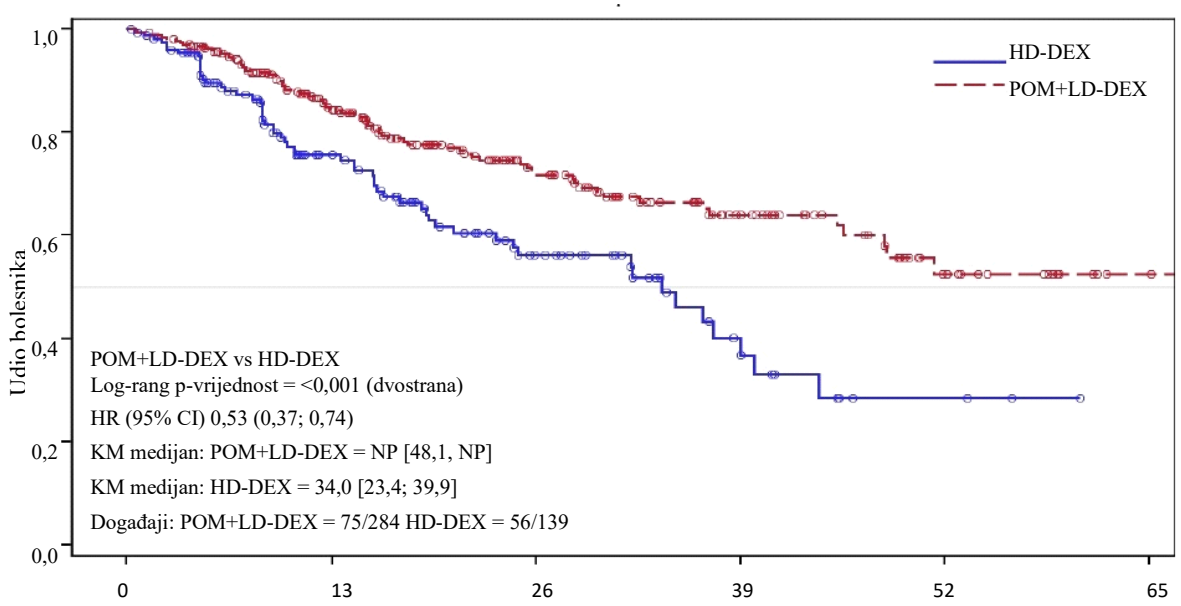
Na temelju rezultata ishoda PFS-a i ukupnog preživljenja, odbor za nadzor podataka uspostavljen za ovo ispitivanje preporučio je da se ispitivanje dovrši i da se bolesnici iz skupine HD-Dex prebace u skupinu Pom+LD-Dex.

Tablica 10. Ukupno preživljenje: analiza ITT populacije

	Statistika	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
	N	302 (100,0)	153 (100.0)
cenzurirani	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
umrli	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
vrijeme preživljenja (tjedni)	Median[a]	NP	34,0
	dvostrani 95% CI[b]	[48,1; NP]	[23,4; 39,9]
omjer hazarda (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [dvostrani 95% CI[c]]		0,53[0,37, 0,74]	
dvostrana p-vrijednost log-rang testa[d]		<0,001	

Napomena: CI = interval pouzdanosti. NP = ne može se procijeniti.
[a] Medijan se temelji na Kaplan-Meierovoj procjeni.
[b] 95% interval pouzdanosti za medijan ukupnog razdoblja preživljenja
[c] Na temelju Coxovog modela proporcionalnih hazarda kojim se uspoređuju funkcije hazarda u terapijskim skupinama.
[d] p-vrijednost temelji se na nestratificiranom log-rang testu
Podaci do: 07. rujna 2012.

Slika 3: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (analiza ITT populacije)



Podaci do: 07. rujna 2012.

Pedijatrijska populacija

U otvorenom ispitivanju faze I, s jednom skupinom i ispitivanjem povećanja doze, utvrđeno je da je maksimalna podnošljiva doza (engl. *maximum tolerated dose*, MTD) pomalidomida i/ili preporučena doza pomalidomida u ispitivanju faze II (engl. *recommended Phase2 dose*, RP2D) u pedijatrijskih bolesnika bila 2,6 mg/m^2/dan primijenjena peroralno od 1. do 21. dana ponavljanog 28-dnevnog ciklusa.
U multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze II na paralelnim skupinama provedenom u 52 pedijatrijska bolesnika u dobi od 4 do 18 godina s rekurentnim ili progresivnim gliomom, meduloblastomom, ependimomom visokog gradusa ili *difuznim* intrinzičnim pontinim *gliomom* (engl. *diffuse intrinsic pontine glioma*, *DIPG*) s primarnom lokacijom u središnjem živčanom sustavu, nije dokazana djelotvornost liječenja pomalidomidom.
U ispitivanju faze II, dva bolesnika u skupini s gliomom visokog gradusa (N = 19) postigli su odgovor kao što je definirano planom ispitivanja. Jedan od ovih bolesnika postigao je djelomičan odgovor (engl. *partial response*, PR), a drugi bolesnik postigao je dugoročnu stabilnu bolest (eng. *stable disease*, SD) što je rezultiralo stopom objektivnog odgovora (engl. *objective response*, OR) i dugoročnog SD-a od 10,5% (95% CI: 1,3; 33,1). Jedan bolesnik u skupini s ependimomom (N = 9) postigao je dugoročni SD što je rezultiralo stopom OR i dugoročnog SD-a od 11,1 % (95% CI: 0,3; 48,2). Nije opažen potvrđeni OR ili dugoročni SD ni u kojeg od procjenjivih bolesnika ni u kojoj

skupini s *difuznim* intrinzičnim pontinim *gliomom* (*DIPG*) (N = 9) ili skupini s meduloblastomom (N = 9). Nijedna od 4 paralelne skupine procijenjene u ovom ispitivanju faze II nije zadovoljila primarnu mjeru ishoda koju je činila stopa objektivnog odgovora ili dugoročna stabilna bolest. Sveukupni sigurnosni profil pomalidomida u pedijatrijskih bolesnika bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom u odraslih. Farmakokinetički (engl. *pharmacokinetic*, PK) parametri procijenjeni su integriranom analizom farmakokinetike ispitivanja faze I i faze II i ustanovljeno je da nema značajne razlike u odnosu na parametre opažene u odraslih bolesnika. (vidjeti dio 5.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Pomalidomid se apsorbira uz maksimalnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) koja nastaje između 2 i 3 sata uz najmanje 73%-tnu apsorpciju nakon primjene jedne peroralne doze. Sistemska izloženost (AUC) pomalidomida povećava se približno linearno i proporcionalno s porastom doze. Nakon višekratnih doza, omjer nakupljanja pomalidomida u AUC-u iznosi od 27 do 31%.

Istodobna primjena punomasnih i visokokaloričnih obroka kod zdravih dobrovoljaca usporava brzinu apsorpcije smanjujući srednju vrijednost C_{max} u plazmi za približno 27%, ali minimalno utječe na ukupni opseg apsorpcije uz 8%-tno smanjenje srednje vrijednosti AUC-a. Stoga se pomalidomid može primjenjivati bez obzira na unos hrane.

Distribucija

Pomalidomid ima srednji prividni volumen raspodjele (Vd/F) između 62 i 138 litara u stanju dinamičke ravnoteže. Pomalidomid se distribuira u sjeme zdravih ispitanika u koncentraciji od približno 67% razine u plazmi 4 sata nakon doziranja (približni T_{max}) nakon 4 dana primjene doze od 2 mg jedanput na dan. *In vitro* vezanje enantiomera pomalidomida za proteine ljudske plazme kreće se u rasponu od 12% do 44% i ne ovisi o koncentraciji.

Biotransformacija

Pomalidomid je glavna komponenta u cirkulaciji (približno 70% radioaktivnosti u plazmi) *in vivo* u zdravih ispitanika koji su primili jednu peroralnu dozu [^{14}C]-pomalidomida (2 mg). Nije bilo prisutnih metabolita u postotku većem od >10% u odnosu na prekursor ili ukupnu radioaktivnost u plazmi.

Glavni metabolički putevi kojima se izlučuje radioaktivnost su hidroksilacija s naknadnom glukuronidacijom ili hidroliza. *In vitro*, CYP1A2 i CYP3A4 bili su utvrđeni kao primarni enzimi uključeni u hidroksilaciju pomalidomida posredovanu CYP-om, uz dodatni manji doprinos CYP2C19 i CYP2D6. Pomalidomid je također supstrat P-glikoproteina *in vitro*. Istodobna primjena pomalidomida s jakim inhibitorom CYP3A4/5 i P-gp-a ketokonazolom, ili jakim induktorom CYP3A4/5 karbamazepinom, nije imala klinički važnog učinka na izloženost pomalidomidu. Istodobna primjena jakog inhibitora CYP1A2 fluvoksamina s pomalidomidom u prisutnosti ketokonazola, povećala je srednju vrijednost izloženosti pomalidomidu za 107% uz 90%-tni interval pouzdanosti [91% do 124%] u usporedbi s pomalidomidom s ketokonazolom. U drugom ispitivanju, u kojem je procijenjen doprinos samo inhibitora CYP1A2 na promjene metabolizma, istodobna primjena samog fluvoksamina s pomalidomidom povećala je srednju vrijednost izloženosti pomalidomidu za 125% uz 90%-tni interval pouzdanosti [98% do 157%] u usporedbi sa samim pomalidomidom. Ako se jaki inhibitori CYP1A2 (npr. ciprofloksacin, enoksacin i fluvoksamin) primjenjuju istodobno s pomalidomidom, dozu pomalidomida smanjite za 50%. Primjena pomalidomida u pušača, pri čemu je poznato kako pušenje duhana inducira izoformu CYP1A2, nije imala klinički važan učinak na izloženost pomalidomidu u usporedbi s izloženošću pomalidomidu opaženoj u nepušača.

Na temelju podataka *in vitro*, pomalidomid nije ni inhibitor niti induktor izoenzima citokroma P-450 i ne inhibira nijedan od prijenosnika koji su bili ispitani. Ne očekuju se klinički važne interakcije kad se pomalidomid primjenjuje istodobno sa supstratima ovih puteva.

Eliminacija

Pomalidomid se eliminira uz medijan poluvijeka u plazmi približno 9,5 sati u zdravih ispitanika i približno 7,5 sati u bolesnika s multiplim mijelomom. Ukupni prosječni klirens pomalidomida iz organizma (CL/F) približno 7 – 10 l/h.

Nakon jednokratne peroralne primjene [^{14}C]-pomalidomida (2 mg) u zdravih ispitanika, približno se 73% radioaktivne doze eliminiralo mokraćom, a 15% stolicom, s time da se približno 2% doze radioaktivnog izotopa ugljika eliminiralo kao pomalidomid mokraćom, a 8% stolicom.

Pomalidomid se opsežno metabolizira prije izlučivanja, a nastali metaboliti eliminiraju se prvenstveno mokraćom. Tri glavna metabolita u mokraći (nastala hidrolizom ili hidroksilacijom uz naknadnu glukuronidaciju) čine 23%, 17% odnosno 12% doze u mokraći.

Metaboliti ovisni o CYP čine približno 43% ukupno izlučene radioaktivnosti, metaboliti koji ne ovise o CYP čine 25%, dok je izlučivanje neizmijenjenog pomalidomida činilo 10% (2% u mokraći i 8% u stolici).

Populacijska farmakokinetika

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize primjenom modela s dva odjeljka, zdravi ispitanici i bolesnici s multiplim mijelomom imali su sličan prividni klirens (CL/F) i prividni središnji volumen distribucije (V_2/F). U perifernim tkivima pomalidomid su preuzimali prvenstveno tumori s prividnim klirensom periferne distribucije (Q/F) 3,7 puta i prividnim perifernim volumenom distribucije (V_3/F) 8 puta višim nego što je to bilo u zdravih ispitanika.

Pedijatrijska populacija

Nakon jednokratne peroralne doze pomalidomida u djece i mladih odraslih osoba s rekurentnim ili progresivnim primarnim tumorom mozga, medijan T_{max} bio je 2 do 4 sata nakon uzimanja doze i odgovarao je geometrijskim srednjim vrijednostima C_{max} (KV%) od 74,8 (59,4%); 79,2 (51,7%) i 104 (18,3%) ng/ml pri razinama doze od 1,9; 2,6 odnosno 3,4 mg/m^2. AUC_{0-24} i AUC_{0-inf} slijedili su slične trendove, s ukupnom izloženošću u rasponu od približno 700 do 800 h·ng/ml pri 2 nižim dozama i približno 1200 h·ng/ml pri visokoj dozi. Procjene poluvijeka bile su u rasponu od približno 5 do 7 sati. Nije bilo očitih trendova koji su se mogli pripisati stratifikaciji po dobi i primjeni steroida pri MTD. Općenito, podaci ukazuju na to da se AUC povećavao gotovo proporcionalno s povećanjem doze pomalidomida, dok je povećanje C_{max} bilo uglavnom manje od proporcionalnog.

Farmakokinetika pomalidomida nakon peroralno primijenjenih razina doze od 1,9 mg/m^2/dan do 3,4 mg/m^2/dan utvrđena je u 70 bolesnika u dobi od 4 do 20 godina integriranom analizom ispitivanja faze I i faze II u rekurentnim ili progresivnim pedijatrijskim tumorima mozga. Profili koncentracija-vrijeme pomalidomida opisani su na odgovarajući način s farmakokinetičkim modelom jednog odjeljka s apsorpcijom i eliminacijom prvog reda. Pomalidomid je pokazao linearnu i vremenski nepromjenjivu farmakokinetiku s umjerenom varijabilnošću. Tipične vrijednosti bile su 3,94 l/h za CL/F, 43,0 l za Vc/F, 1,45 h^{-1} za Ka, odnosno 0,454 h za vrijeme latencije (*lag time*) pomalidomida. Poluvijek terminalne eliminacije pomalidomida bio je 7,33 sata. Osim površine tijela (engl. *body surface area*, BSA), nijedan od testiranih kovarijata, uključujući dob i spol, nije imao učinka na farmakokinetiku pomalidomida. Mada je BSA identificirana kao statistički značajna kovarijata CL/F-a i Vc/F-a pomalidomida, utjecaj BSA na parametre izloženosti ne smatra se kliničkim relevantnim. Općenito, ne postoji značajna razlika u farmakokinetici pomalidomida između djece i odraslih bolesnika.

Starije osobe

Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza u zdravih ispitanika i bolesnika s multiplim mijelomom nije opažen značajni utjecaj dobi (19 – 83 godina) na oralni klirens pomalidomida. U

kliničkim ispitivanjima nije bila potrebna prilagodba doze u starijih (u dobi > 65 godina) bolesnika izloženih pomalidomidu (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Analize populacijske farmakokinetike pokazale su da u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (definiranom na temelju klirensa kreatinina ili procjene brzine glomerularne filtracije [eGFR]) farmakokinetički parametri pomalidomida nisu značajno promijenjeni u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega (CrCl ≥ 60 ml/min). U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR ≥ 30 do ≤ 45 ml/min/1,73 m^2) u usporedbi s bolesnicima u kojih je funkcija bubrega bila normalna, srednja vrijednost izloženosti pomalidomidu (AUC) normalizirana na dozu iznosila je 98,2% uz interval pouzdanosti od 90% [od 77,4% do 120,6%]. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega kojima nije bila potrebna dijaliza (CrCl <30 ili eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) u usporedbi s bolesnicima u kojih je funkcija bubrega bila normalna, srednja vrijednost izloženosti pomalidomidu (AUC) normalizirana na dozu bila je 100,2% uz interval pouzdanosti od 90% [od 79,7% do 127,0%]. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega kojima je bila potrebna dijaliza (CrCl <30 ml/min, potrebna je dijaliza) u usporedbi s bolesnicima u kojih je funkcija bubrega bila normalna, srednja vrijednost izloženosti pomalidomidu (AUC) normalizirana na dozu povećala se za 35,8% uz 90% CI [od 7,5% do 70,0%]. Srednje vrijednosti promjene izloženosti pomalidomidu u svakoj od tih skupina s oštećenjem funkcije bubrega nisu takvog opsega da bi zahtijevale prilagodbe doze.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetički parametri bili su skromno promijenjeni u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (definiranom na temelju Child-Pugh kriterija) u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre, srednja vrijednost izloženosti pomalidomidu povećala se za 51% uz 90%-tni interval pouzdanosti [9% do 110%] u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, srednja vrijednost izloženosti pomalidomidu povećala se za 58% uz 90%-tni interval pouzdanosti [13% do 119%] u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, srednja vrijednost izloženosti pomalidomidu povećala se za 72% uz 90%-tni interval pouzdanosti [24% do 138%] u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Srednje vrijednosti povećanja izloženosti pomalidomidu u svakoj od ovih skupina s oštećenjem funkcije jetre nisu takvog raspona da bi zahtijevale prilagodbu rasporeda primjene ili doze (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljene doze

Štakori su dobro podnosili kroničnu primjenu pomalidomida u dozama od 50, 250 i 1000 mg/kg na dan tijekom 6 mjeseci. Nije bilo zabilježenih štetnih učinaka pri dozama do 1000 mg/kg na dan (175 puta veći omjer izloženosti u odnosu na kliničku dozu od 4 mg).

Kod majmuna je pomalidomid evaluiran tijekom ispitivanja ponovljenih doza u trajanju do 9 mjeseci. U tim su ispitivanjima majmuni pokazali veću osjetljivost na učinke pomalidomida nego štakori. Primarne toksičnosti opažene u majmuna bile su povezane s krvotvornim/limforetikularnim sustavom. Tijekom 9-mjesečnog ispitivanja na majmunima pomoću doza od 0,05, 0,1 i 1 mg/kg na dan, morbiditet i rana eutanazija 6 životinja bila je opažena pri dozi od 1 mg/kg na dan i pripisana imunosupresivnim učincima (stafilokoknoj infekciji, sniženom broju limfocita u perifernoj krvi, kroničnoj upali debelog crijeva, histološkoj lifmoidnoj depleciji i hipocelularnosti koštane srži) pri visokoj izloženosti pomalidomidu (15 puta veći omjer izloženosti u odnosu na kliničku dozu od 4 mg). Ovi imunosupresivni učinci rezultirali su ranom eutanazijom 4 majmuna zbog lošeg zdravstvenog stanja (vodenasta stolica, inapetencija, smanjen unos hrane i gubitak na tjelesnoj težini); patohistološki pregled ovih životinja pokazao je kroničnu upalu debelog crijeva i atrofiju resica tankog crijeva. Stafilokokna infekcija javila se u 4 majmuna od kojih su 3 odgovorila na antibiotsko liječenje, dok je jedan uginuo bez liječenja. Uz to, nalazi sukladni akutnoj mijeloičnoj leukemiji doveli su do eutanazije jednog majmuna; klinička opažanja i klinička patologija i/ili promjene koštane srži opažene u te

životinje odgovarali su mijelosupresiji. Pri dozi od 1 mg/kg na dan također se javila minimalna ili blaga proliferacija žučovoda povezana s povećanjem vrijednosti ALP i GGT. Evaluacijom oporavka životinja pokazalo se da su svi nalazi povezani s liječenjem bili reverzibilni nakon 8 tjedana od prestanka primjene lijeka, osim proliferacije intrahepatičkih žučnih vodova opažene u 1 životinje u skupini koja je primala 1 mg/kg na dan. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) iznosila je 0,1 mg/kg na dan (0,5 puta veći omjer izloženosti u odnosu na kliničku dozu od 4 mg).

Genotoksičnost/kancerogenost

Pomalidomid nije bio mutagen u testovima mutacije na bakterijama i stanicama sisavaca i nije inducirao kromosomske aberacije u ljudskim limfocitima periferne krvi ili stvaranje mikronukleusa u polikromatskim eritrocitima u koštanoj srži štakora kojima su se primjenjivale doze do 2000 mg/kg na dan. Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena.

Plodnost i rani embrionalni razvoj

Tijekom ispitivanja učinaka na plodnost i rani embrionalni razvoj štakora, pomalidomid je bio primjenjivan na mužjacima i ženkama u dozama od 25, 250 i 1000 mg/kg na dan. Pregled uterusa 13. dana gestacije pokazao je smanjenje prosječnog broja živih embrija i povećanje postimplantacijskih gubitaka pri svim razinama doze. Stoga, za ove opažene učinke NOAEL je bio < 25 mg/kg na dan (AUC_{24h} je bio 39 960 ng•h/ml (nanogram•sat/mililitri) pri ovoj najnižoj ispitanoj dozi, a omjer izloženosti bio je 99 puta veći u odnosu na kliničku dozu od 4 mg). Kad su se liječeni mužjaci iz ovog ispitivanja parili s neliječenim ženkama, svi uterini parametri bili su usporedivi s kontrolama. Na temelju tih rezultata, opaženi učinci pripisani su liječenju ženki.

Embriofetalni razvoj

Otkriveno je da je pomalidomid teratogen i kod štakora i kod kunića kada se primjenjuje tijekom razdoblja glavne organogeneze. U ispitivanju toksičnosti za embriofetalni razvoj kod štakora, opažene su malformacije u vidu odsutnosti mokraćnog mjehura, odsutnosti štitne žlijezde i fuzije i neporavnatosti lumbalnih i torakalnih kralježaka (centralni i/ili neuralni lukovi) pri primjeni svih razina doza (25, 250 i 1000 mg/kg na dan).

U tom ispitivanju nije opažena toksičnost za majku. Tako je NOAEL za majke iznosio 1000 mg/kg na dan, a NOAEL za razvojnu toksičnost < 25 mg/kg na dan (AUC_{24h} je bio 34 340 ng•h/ml 17. dana gestacije pri ovoj najnižoj ispitanoj dozi, a omjer izloženosti bio je 85 puta veći u odnosu na kliničku dozu od 4 mg). Kod kunića, pomalidomid je u dozama u rasponu od 10 do 250 mg/kg izazvao embriofetalne razvojne malformacije. Opažen je povećan broj srčanih anomalija pri svim dozama uz značajna povećanja pri dozi od 250 mg/kg na dan. Pri dozama od 100 i 250 mg/kg na dan, opaženo je blago povećanje postimplantacijskih gubitaka i blago sniženje fetalne tjelesne težine. Pri dozi od 250 mg/kg na dan, fetalne malformacije uključivale su anomalije udova (savijeni i/ili rotirani prednji i stražnji udovi, nespojeni ili odsutni prst) i s time povezane malformacije kostura (neosificirane metakarpalne kosti, neporavnate falangealne i metakarpalne kosti, odsutnost prsta, neosificirane falange i kratka neosificirana ili svijena tibija), umjereno proširena lateralna moždana komora; abnormalna lokalizacija desne arterije supklavije; odsutnost srednjeg režnja pluća; nisko postavljen bubreg; promijenjena morfologija jetre; nepotpuno osificirane ili neosificirane zdjelične kosti; povišen prosječni broj prekobrojnih torakalnih rebara i smanjen prosječni broj osificiranih tarzalnih kostiju. Blago smanjeno povećanje tjelesne težine majki, značajno sniženje razine triglicerida i značajno snižene apsolutne i relativne težine slezene bili su opaženi pri dozama od 100 i 250 mg/kg na dan. NOAEL majki bio je 10 mg/kg na dan, a razvojni NOAEL iznosio je <10 mg/kg na dan (AUC_{24h} je bio 418 ng•h/ml 19. dana gestacije pri ovoj najnižoj ispitanoj dozi, što je bilo slično onome koji se dobio pri kliničkoj dozi od 4 mg).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična
maltodekstrin
natrijev stearilfumarat

Ovojnica kapsule

Pomalidomid Accord 1 mg tvrde kapsule
želatina
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

Pomalidomid Accord 2 mg tvrde kapsule
želatina
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

Pomalidomid Accord 3 mg tvrde kapsule
želatina
titanijev dioksid (E171)
Indigo carmine aluminium lake (E132)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

Pomalidomid Accord 4 mg tvrde kapsule
želatina
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
Indigo carmine aluminum lake (E132)
eritrozin (E127)

Tinta za označavanje (bijela tinta)

šelak
titanijev dioksid (E171)
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

7, 14 ili 21 kapsula u oPA/Al/PVC/Al blister pakiranjima ili perforiranim blisterima s jediničnim dozama koji sadrže 7 x 1, 14 x 1 ili 21 x 1 kapsulu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kapsule se ne smiju otvarati ni drobiti. Ako prašak pomalidomida dođe u kontakt s kožom, kožu treba odmah temeljito oprati vodom i sapunom. Ako pomalidomid dođe u kontakt sa sluznicama, temeljito isperite vodom.

Pri rukovanju blisterima ili kapsulama zdravstveni radnici i njegovatelji moraju nositi rukavice za jednokratnu upotrebu. Rukavice potom treba pažljivo skinuti kako bi se spriječilo izlaganje kože, staviti u polietilensku plastičnu vrećicu koja se može nepropusno zatvoriti i zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Nakon toga ruke treba temeljito oprati vodom i sapunom. Trudnice ili žene koje misle da bi mogle biti trudne ne smiju rukovati blisterima ili kapsulama (vidjeti dio 4.4).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Na kraju liječenja, neiskorišteni lijek treba vratiti ljekarniku.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Kapsula od 1 mg, tvrda

EU/1/24/1831/001 7 kapsula
EU/1/24/1831/002 14 kapsula
EU/1/24/1831/003 21 kapsula
EU/1/24/1831/004 7 x 1 kapsula (jedinična doza)
EU/1/24/1831/005 14 x 1 kapsula (jedinična doza)
EU/1/24/1831/006 21 x 1 kapsula (jedinična doza)

Kapsula od 2 mg, tvrda

EU/1/24/1831/007 7 kapsula
EU/1/24/1831/008 14 kapsula
EU/1/24/1831/009 21 kapsula
EU/1/24/1831/010 7 x 1 kapsula (jedinična doza)
EU/1/24/1831/011 14 x 1 kapsula (jedinična doza)
EU/1/24/1831/012 21 x 1 kapsula (jedinična doza)

Kapsula od 3 mg, tvrda

EU/1/24/1831/013 7 kapsula
EU/1/24/1831/014 14 kapsula
EU/1/24/1831/015 21 kapsula
EU/1/24/1831/016 7 x 1 kapsula (jedinična doza)
EU/1/24/1831/017 14 x 1 kapsula (jedinična doza)
EU/1/24/1831/018 21 x 1 kapsula (jedinična doza)

Kapsula od 4 mg, tvrda

EU/1/24/1831/019 7 kapsula
EU/1/24/1831/020 14 kapsula
EU/1/24/1831/021 21 kapsula
EU/1/24/1831/022 7 x 1 kapsula (jedinična doza)
EU/1/24/1831/023 14 x 1 kapsula (jedinična doza)
EU/1/24/1831/024 21 x 1 kapsula (jedinična doza)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26 srpanj 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Synthon Hispania S.L.
Castello, 1
Poligono Las Salinas
08830 Sant Boi de Llobregat, Španjolska

Synthon B.V.
Microweg 22
6545 CM Nijmegen, Nizozemska

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Poljska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

1. Nositelj odobrenja dogovorit će pojedinosti programa kontroliranog pristupa lijeku s nacionalnim nadležnim tijelima te provoditi taj program na nacionalnoj razini kako bi osigurao da će:

- prije propisivanja (i prije izdavanja, gdje je to prikladno, sukladno dogovoru s nacionalnim nadležnim tijelom) svi zdravstveni radnici koji namjeravaju propisivati (i izdavati) pomalidomid dobiti edukacijski materijal za zdravstvene radnike koji sadrži sljedeće:
    - edukacijsku brošuru za zdravstvene radnike
    - edukacijske brošure za bolesnike
    - kartice za bolesnike
    - obrasce potvrde o upoznatosti bolesnika s rizicima
    - informaciju o tome gdje se može naći najnoviji sažetak opisa svojstava lijeka.

2. Nositelj odobrenja provodit će program prevencije trudnoće u svakoj državi članici. Pojedinosti programa prevencije trudnoće treba dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelima u svakoj državi članici i uspostaviti ga prije stavljanja lijeka u promet.
3. Nositelj odobrenja dogovorit će s nacionalnim nadležnim tijelom svake države članice uvođenje programa kontroliranog pristupa lijeku u svakoj državi članici.
4. Nositelj odobrenja dogovorit će s nacionalnim nadležnim tijelom svake države članice sadržaj edukacijskog materijala za zdravstvene radnike prije stavljanja lijeka u promet te osigurati da materijali sadrže ključne elemente opisane u nastavku.

Glavni elementi koje je potrebno uključiti

Edukacijski materijal za zdravstvene radnike

Edukacijski materijal za zdravstvene radnike sadržavat će sljedeće elemente:

Edukacijska brošura za zdravstvene radnike

- osnovna saznanja o pomalidomidu
- maksimalno trajanje propisanog liječenja
    - 4 tjedna za žene u reproduktivnoj dobi
    - 12 tjedana za muškarce i žene koje nisu u reproduktivnoj dobi
- potreba za izbjegavanjem fetalne izloženosti zbog teratogenosti pomalidomida u životinja i očekivanog teratogenog učinka pomalidomida u ljudi
- upute o rukovanju blisterima ili kapsulama pomalidomida za zdravstvene radnike i njegovatelje
- obveze zdravstvenih radnika koji namjeravaju propisivati ili izdavati pomalidomid
    - potreba za pružanjem iscrpnih objašnjenja i savjetovanja bolesniku
    - bolesnici trebaju biti sposobni pridržavati se zahtjeva za sigurnu primjenu pomalidomida
    - potreba za davanjem odgovarajuće edukacijske brošure, kartice za bolesnika ili ekvivalentnih materijala bolesnicima
- sigurnosni savjeti koji vrijede za sve bolesnike
    - opis i zbrinjavanje trombocitopenije, uključujući stope incidencije iz kliničkih ispitivanja
    - opis i zbrinjavanje zatajenja srca
    - specifični lokalni zahtjevi za propisivanjem i izdavanjem pomalidomida
    - da na kraju liječenja sve neupotrijebljene kapsule treba vratiti ljekarniku
    - da bolesnik ne smije darivati krv tijekom liječenja (uključujući privremene prekide liječenja) i još najmanje 7 dana nakon prestanka liječenja pomalidomidom
- opis programa prevencije trudnoće i kategorizacija bolesnika na temelju spola i reproduktivne dobi
    - algoritam za provedbu programa prevencije trudnoće
    - definicija žena u reproduktivnoj dobi i mjera koje liječnik koji propisuje lijek treba poduzeti ako reproduktivni status bolesnice nije jasan
- sigurnosni savjeti za žene u reproduktivnoj dobi
    - potreba za izbjegavanjem fetalne izloženosti
    - opis programa prevencije trudnoće
    - potreba za učinkovitom kontracepcijom (čak i ako žena ima amenoreju) i definicija učinkovite kontracepcije
    - ako treba promijeniti ili prestati koristiti metodu kontracepcije, treba obavijestiti:
        - liječnika koji joj je propisao kontracepciju da uzima pomalidomid

        - liječnika koji je propisao pomalidomid da je prestala koristiti ili promijenila metodu kontracepcije
    - režim testiranja na trudnoću
        - savjeti o prikladnim testovima
        - prije početka liječenja
        - tijekom liječenja na temelju metode kontracepcije
        - nakon završetka liječenja
    - potreba za prekidom uzimanja pomalidomida odmah nakon sumnje na trudnoću
    - potreba da odmah obavijesti svog liječnika čim se pojavi sumnja na trudnoću
- sigurnosni savjeti za muškarce
    - potreba za izbjegavanjem fetalne izloženosti
    - potreba za uporabom prezervativa ako je partnerica trudna ili u reproduktivnoj dobi i ne primjenjuje učinkovitu kontracepciju (čak i ako se partner podvrgnuo vazektomiji)
        - tijekom liječenja pomalidomidom
        - još najmanje 7 dana nakon zadnje doze
    - da ne smije darivati sjeme ili spermu tijekom liječenja (uključujući privremene prekide liječenja) i još najmanje 7 dana nakon prestanka liječenja pomalidomidom
    - ako njegova partnerica zatrudni dok on uzima pomalidomid ili ubrzo nakon prestanka uzimanja pomalidomida, odmah treba obavijestiti svog liječnika.
- zahtjevi u slučaju trudnoće
    - upute da bolesnica prestane uzimati pomalidomid čim se pojavi sumnja na trudnoću
    - potreba da se bolesnica uputi na pregled i savjetovanje liječniku specijaliziranom ili iskusnom u liječenju i dijagnosticiranju teratogenih učinaka radi procjene i savjetovanja
    - lokalni kontakt podaci za prijavljivanje svake sumnje na trudnoću čim se sumnja pojavi
- lokalni kontakt podaci za prijavljivanje nuspojava

Edukacijske brošure za bolesnike

Edukacijske brošure za bolesnike dijele se u 3 vrste:
- brošura za bolesnice u reproduktivnoj dobi i njihove partnere
- brošura za bolesnice koje nisu u reproduktivnoj dobi
- brošura za muške bolesnike.

Sve edukacijske brošure za bolesnike trebaju sadržavati sljedeće informacije:
- da je pomalidomid teratogen za životinje te se očekuje da će biti teratogen i za ljude
- da pomalidomid može prouzročiti trombocitopeniju te potrebu za redovitim krvnim pretragama
- opis kartice za bolesnika i zašto je ona potrebna
- smjernice za rukovanje pomalidomidom za bolesnike, njegovatelje i članove obitelji
- nacionalne i druge primjenjive specifične dogovore za izdavanje pomalidomida
- da bolesnik ne smije davati pomalidomid nijednoj drugoj osobi
- da bolesnik ne smije darivati krv tijekom liječenja (uključujući privremene prekide liječenja) i još najmanje 7 dana nakon prestanka liječenja pomalidomidom
- da bolesnik mora obavijestiti svog liječnika o svim štetnim događajima
- da na kraju liječenja sve neupotrijebljene kapsule treba vratiti ljekarniku.

U odgovarajućoj brošuri treba navesti i sljedeće informacije:

Brošura za bolesnice u reproduktivnoj dobi
- potreba za izbjegavanjem fetalne izloženosti
- opis programa prevencije trudnoće
- potreba za učinkovitom kontracepcijom i definicija učinkovite kontracepcije
- ako treba promijeniti ili prestati koristiti metodu kontracepcije, treba obavijestiti:
    - liječnika koji joj je propisao kontracepciju da uzima pomalidomid
    - liječnika koji je propisao pomalidomid da je prestala koristiti ili promijenila metodu kontracepcije
- režim testiranja na trudnoću

    - prije početka liječenja
    - tijekom liječenja (uključujući privremene prekide liječenja) najmanje svaka 4 tjedna, osim u slučaju potvrđenog podvezivanja jajovoda
    - nakon završetka liječenja
- potreba za prekidom uzimanja pomalidomida čim se pojavi sumnja na trudnoću
- potreba da se odmah obrate svom liječniku odmah čim se pojavi sumnja na trudnoću.

Brošura za muške bolesnike
- potreba za izbjegavanjem fetalne izloženosti
- potreba za uporabom prezervativa ako je partnerica trudna ili u reproduktivnoj dobi i ne primjenjuje učinkovitu kontracepciju (čak i ako se partner podvrgnuo vazektomiji)
    - tijekom liječenja pomalidomidom (uključujući privremene prekide liječenja)
    - još najmanje 7 dana nakon zadnje doze
- da odmah obavijesti liječnika ako njegova partnerica zatrudni
- da ne smije darivati sjeme ili spermu tijekom liječenja (uključujući privremene prekide liječenja) i još najmanje 7 dana nakon prestanka liječenja pomalidomidom

Kartica za bolesnika ili ekvivalentni materijal

Kartica za bolesnika sadržavat će sljedeće elemente:
- potvrdu da je provedeno odgovarajuće individualno savjetovanje
- dokumentiranu potvrdu o statusu reproduktivnog potencijala
- kvadratić za označavanje (ili sl.) kojim liječnik potvrđuje da bolesnica koristi učinkovitu kontracepciju (ako je žena u reproduktivnoj dobi)
- datume i rezultate testova na trudnoću

Obrasci potvrde o upoznatosti bolesnika s rizicima

Obrasci potvrde o upoznatosti bolesnika s rizicima dijele se u 3 vrste:
- za žene u reproduktivnoj dobi
- za žene koje nisu u reproduktivnoj dobi
- za muške bolesnike

Svi obrasci potvrde o upoznatosti bolesnika s rizicima moraju sadržavati sljedeće informacije:
- upozorenje o teratogenom riziku lijeka
- potvrdu da su bolesnici imali odgovarajuće savjetovanje prije početka liječenja
- potvrdu da bolesnici razumiju rizik primjene pomalidomida i mjere programa prevencije trudnoće
- datum savjetovanja
- podatke o bolesniku, potpis i datum
- ime i prezime liječnika koji je propisao lijek, potpis i datum
- cilj ovog dokumenta, tj. kako je navedeno u programu prevencije trudnoće: „Cilj obrasca potvrde o upoznatosti bolesnika s rizicima je zaštititi bolesnike i moguće fetuse osiguravajući da su bolesnici u potpunosti obaviješteni i razumiju rizik od teratogenosti i drugih nuspojava povezanih s primjenom pomalidomida. To nije ugovor i nikoga ne oslobađa njegovih/njezinih odgovornosti u pogledu sigurne primjene lijeka i sprječavanja izlaganja fetusa."

Obrasci potvrde o upoznatosti bolesnika s rizicima za žene u reproduktivnoj dobi moraju sadržavati i sljedeće informacije:
- potvrdu da je liječnik razgovarao o sljedećem:
    - potrebi za izbjegavanjem fetalne izloženosti
    - da ako je trudna ili planira trudnoću, ne smije uzimati pomalidomid
    - da razumije potrebu da tijekom trudnoće izbjegava uzimanje pomalidomida i da provodi učinkovite mjere kontracepcije bez prekida, najmanje 4 tjedna prije početka liječenja, tijekom čitavog trajanja liječenja i još najmanje 4 tjedna nakon završetka liječenja

- ako treba promijeniti ili prestati koristiti metodu kontracepcije, treba obavijestiti:
    - liječnika koji joj je propisao kontracepciju da uzima pomalidomid
    - liječnika koji je propisao pomalidomid da je prestala koristiti ili promijenila metodu kontracepcije
- potrebi za provođenjem testova na trudnoću, i to prije liječenja, barem svaka 4 tjedna tijekom liječenja i poslije liječenja
- potrebi za prekidom uzimanja pomalidomida čim se pojavi sumnja na trudnoću
- potrebi da se odmah obrati liječniku čim se pojavi sumnja na trudnoću
- da ne smije davati lijek nijednoj drugoj osobi
- da ne smije darivati krv tijekom liječenja (uključujući privremene prekide liječenja) i još najmanje 7 dana nakon prestanka liječenja pomalidomidom
- da na kraju liječenja treba sve neupotrijebljene kapsule vratiti ljekarniku

Obrasci potvrde o upoznatosti bolesnika s rizicima za žene koje nisu u reproduktivnoj dobi moraju sadržavati i sljedeće informacije:
- potvrdu da je liječnik razgovarao o sljedećem:
- da ne smije davati lijek nijednoj drugoj osobi
- da ne smije darivati krv tijekom liječenja (uključujući privremene prekide liječenja) i još najmanje 7 dana nakon prestanka liječenja pomalidomidom
- da na kraju liječenja treba sve neupotrijebljene kapsule vratiti ljekarniku

Obrasci potvrde o upoznatosti bolesnika s rizicima za muške bolesnike moraju sadržavati i sljedeće informacije:
- potvrdu da je liječnik razgovarao o sljedećem:
- potrebi za izbjegavanjem fetalne izloženosti
- da je pomalidomid nađen u sjemenu i potrebi za uporabom prezervativa ako je partnerica trudna ili je u reproduktivnoj dobi, a ne primjenjuje učinkovitu kontracepciju (čak i ako je muškarac podvrgnut vazektomiji)
- da ako partnerica zatrudni, bolesnik mora odmah obavijestiti liječnika i uvijek upotrebljavati prezervative
- da ne smije davati lijek nijednoj drugoj osobi
- da ne smije darivati krv ili sjeme tijekom liječenja (uključujući privremene prekide liječenja) i još najmanje 7 dana nakon prestanka uzimanja pomalidomida
- da na kraju liječenja sve neupotrijebljene kapsule treba vratiti ljekarniku

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Pomalidomid Accord 1 mg tvrde kapsule

pomalidomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 1 mg pomalidomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 tvrdih kapsula
14 tvrdih kapsula
21 tvrda kapsula
7 x 1 tvrda kapsula
14 x 1 tvrda kapsula
21 x 1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

UPOZORENJE: Rizik od teških urođenih mana. Ne primjenjivati u trudnoći ili u razdoblju dojenja. Morate se pridržavati programa prevencije trudnoće za Pomalidomid Accord.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek treba vratiti ljekarniku.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1831/001
EU/1/24/1831/002
EU/1/24/1831/003
EU/1/24/1831/004
EU/1/24/1831/005
EU/1/24/1831/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Pomalidomid Accord 1 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ILI BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA

1. NAZIV LIJEKA

Pomalidomid Accord 1 mg tvrde kapsule

pomalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Za primjenu kroz usta.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Pomalidomid Accord 2 mg tvrde kapsule

pomalidomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 2 mg pomalidomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 tvrdih kapsula
14 tvrdih kapsula
21 tvrda kapsula
7 x 1 tvrda kapsula
14 x 1 tvrda kapsula
21 x 1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

UPOZORENJE: Rizik od teških urođenih mana. Ne primjenjivati u trudnoći ili u razdoblju dojenja. Morate se pridržavati programa prevencije trudnoće za Pomalidomid Accord.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek treba vratiti ljekarniku.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1831/007
EU/1/24/1831/008
EU/1/24/1831/009
EU/1/24/1831/010
EU/1/24/1831/011
EU/1/24/1831/012

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Pomalidomid Accord 2 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ILI BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA

1. NAZIV LIJEKA

Pomalidomid Accord 2 mg tvrde kapsule

pomalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Za primjenu kroz usta.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Pomalidomid Accord 3 mg tvrde kapsule

pomalidomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 3 mg pomalidomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 tvrdih kapsula
14 tvrdih kapsula
21 tvrda kapsula
7 x 1 tvrda kapsula
14 x 1 tvrda kapsula
21 x 1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

UPOZORENJE: Rizik od teških urođenih mana. Ne primjenjivati u trudnoći ili u razdoblju dojenja. Morate se pridržavati programa prevencije trudnoće za Pomalidomid Accord.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek treba vratiti ljekarniku.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1831/013
EU/1/24/1831/014
EU/1/24/1831/015
EU/1/24/1831/016
EU/1/24/1831/017
EU/1/24/1831/018

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Pomalidomid Accord 3 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ILI BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA

1. NAZIV LIJEKA

Pomalidomid Accord 3 mg tvrde kapsule

pomalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Za primjenu kroz usta.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Pomalidomid Accord 4 mg tvrde kapsule

pomalidomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 4 mg pomalidomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 tvrdih kapsula
14 tvrdih kapsula
21 tvrda kapsula
7 x 1 tvrda kapsula
14 x 1 tvrda kapsula
21 x 1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

UPOZORENJE: Rizik od teških urođenih mana. Ne primjenjivati u trudnoći ili u razdoblju dojenja. Morate se pridržavati programa prevencije trudnoće za Pomalidomid Accord.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek treba vratiti ljekarniku.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1831/019
EU/1/24/1831/020
EU/1/24/1831/021
EU/1/24/1831/022
EU/1/24/1831/023
EU/1/24/1831/024

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Pomalidomid Accord 4 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ILI BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA

1. NAZIV LIJEKA

Pomalidomid Accord 4 mg tvrde kapsule

pomalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Za primjenu kroz usta.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Pomalidomid Accord 1 mg tvrde kapsule
Pomalidomid Accord 2 mg tvrde kapsule
Pomalidomid Accord 3 mg tvrde kapsule
Pomalidomid Accord 4 mg tvrde kapsule
pomalidomid

Očekuje se da će Pomalidomid Accord prouzročiti teške urođene mane i može izazvati smrt nerođenog djeteta.
- Nemojte uzimati taj lijek ako ste trudni ili biste mogli zatrudnjeti.
- Morate se pridržavati savjeta o sprječavanju začeća navedenih u ovoj uputi o lijeku.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.
- To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Pomalidomid Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Pomalidomid Accord
3. Kako uzimati Pomalidomid Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Pomalidomid Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Pomalidomid Accord i za što se koristi

Što je Pomalidomid Accord
Pomalidomid Accord sadrži djelatnu tvar „pomalidomid“. Ovaj je lijek srodan talidomidu i pripada skupini lijekova koji utječu na imunosni sustav (prirodna obrana organizma).

Za što se Pomalidomid Accord koristi
Pomalidomid Accord se koristi za liječenje odraslih s vrstom raka koji se naziva multipli mijelom.

Pomalidomid Accord se uzima:
- **s dva druga lijeka** od kojih se jedan naziva bortezomib (vrsta lijeka za kemoterapiju), a drugi deksametazon (lijek protiv upala); to vrijedi za bolesnike koji su prije liječeni bar jednom drugom terapijom – uključujući lenalidomid

ili
- **s jednim lijekom** koji se naziva deksametazon; to vrijedi za bolesnike kojima se stanje mijeloma pogoršalo, iako su liječeni s najmanje dvije druge terapije -uključujući lijekove lenalidomid i bortezomib.

Što je multipli mijelom
Multipli mijelom je vrsta raka koja pogađa određene vrste bijelih krvnih stanica (zvane „plazma stanice“). Te se stanice nekontrolirano dijele i nakupljaju u koštanoj srži. Posljedica je oštećenje kostiju i bubrega.

Multipli mijelom se uglavnom ne može izliječiti. Međutim, liječenje može smanjiti znakove i simptome bolesti i učiniti da oni na neko vrijeme nestanu. Kada se to dogodi, tada se to naziva „odgovorom na liječenje“.

Kako Pomalidomid Accord djeluje
Pomalidomid Accord djeluje na brojne različite načine:
- zaustavljanjem razvoja stanica mijeloma
- poticanjem imunosnog sustava da napada stanice raka
- zaustavljanjem stvaranja krvnih žila koje hrane stanice raka.

Korist od primjene Pomalidomid Accorda s bortezomibom i deksametazonom
Kada se Pomalidomid Accord primjenjuje s bortezomibom i deksametazonom u osoba koje su primile najmanje jednu drugu terapiju, može zaustaviti pogoršanje multiplog mijeloma:
- kada se Pomalidomid Accord primjenjivao s bortezomibom i deksametazonom u prosjeku je zaustavio povratak multiplog mijeloma do 11 mjeseci – u usporedbi sa 7 mjeseci u bolesnika koji su uzimali samo bortezomib i deksametazon.

Korist od primjene Pomalidomid Accorda s deksametazonom
Kada se Pomalidomid Accord primjenjuje s deksametazonom u osoba koje su primile najmanje dvije druge terapije, može zaustaviti pogoršanje multiplog mijeloma:
- kada se Pomalidomid Accord primjenjivao s deksametazonom u prosjeku je zaustavio povratak multiplog mijeloma do 4 mjeseca - u usporedbi s 2 mjeseca u bolesnika koji su uzimali samo deksametazon.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Pomalidomid Accord

Nemojte uzimati Pomalidomid Accord:
- Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete jer se očekuje da će Pomalidomid Accord štetno djelovati na nerođeno dijete. (Muškarci i žene koji uzimaju taj lijek moraju pročitati dio „Trudnoća, kontracepcija i dojenje – obavijesti za žene i muškarce“ u nastavku).
- Ako možete zatrudnjeti, osim ako ste poduzeli sve potrebne mjere za sprječavanje trudnoće (vidjeti „Trudnoća, kontracepcija i dojenje – obavijesti za žene i muškarce“). Ako možete zatrudnjeti, Vaš liječnik će uz svaki recept zabilježiti da su poduzete potrebne mjere i dati Vam tu potvrdu.
- Ako ste alergični na pomalidomid ili bilo koji drugi sastojak tog lijeka (navedeni u dijelu 6). Ako mislite da biste mogli biti alergični, obratite se liječniku za savjet.

Ako niste sigurni odnosi li se bilo što od gore navedenoga na Vas, obratite se svojemu liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Pomalidomid Accord.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Pomalidomid Accord:
- Ako ste ikad prije imali krvne ugruške. Tijekom liječenja Pomalidomid Accordom imate povećan rizik od stvaranja krvnih ugrušaka u venama i arterijama. Liječnik Vam može preporučiti uzimanje dodatnih lijekova (npr. varfarin) ili sniženje doze Pomalidomid Accorda kako bi se smanjila mogućnost nastanka krvnih ugrušaka.
- Ako ste ikad imali alergijsku reakciju, kao što su osip, svrbež, oticanje, osjećaj omaglice i otežano disanje, dok ste uzimali slične lijekove koji se zovu “talidomid” ili “lenalidomid”.
- Ako ste imali srčani udar, imate zatajenje srca, otežano dišete ili ako pušite, imate povišeni krvni tlak ili visoke razine kolesterola.
- Ako imate veliku ukupnu količinu tumora u tijelu, uključujući koštanu srž. To može dovesti do stanja u kojem se tumori razgrađuju i prouzročiti pojavu neuobičajenih razina kemikalija u krvi, što može dovesti do zatajenja bubrega. Možete osjetiti i neujednačene otkucaje srca. To se stanje naziva sindrom lize tumora.

- Ako imate ili ste imali neuropatiju (oštećenje živca koje uzrokuje žarenje ili bol u šakama i stopalima).
- Ako imate ili ste imali infekciju hepatitisom B. Liječenje Pomalidomid Accordom može prouzročiti da virus hepatitisa B ponovno postane aktivan u bolesnika koji taj virus nose, a posljedica je povratak infekcije. Liječnik mora provjeriti jeste li ikada imali infekciju hepatitisom B.
- Ako imate ili ste imali kombinaciju bilo kojih od sljedećih simptoma: osip na licu ili prošireni osip, crvenilo kože, visoku vrućicu, simptome nalik gripi, povećane limfne čvorove (znakove teške kožne reakcije koja se naziva „reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima“ (DRESS), poznata i kao sindrom preosjetljivosti na lijek, toksične epidermalne nekrolize (TEN) ili Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS). Pogledajte također dio 4. „Moguće nuspojave“).

Važno je napomenuti da bolesnici s multiplim mijelomom liječeni pomalidomidom mogu razviti dodatne vrste raka, stoga Vaš liječnik treba pomno procijeniti dobrobit i rizik kada Vam propisuje taj lijek.

Odmah obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako vam se u bilo kojem trenutku za vrijeme ili nakon liječenja pojavi: zamagljen vid, gubitak vida ili dvostruka slika, poteškoće u govoru, slabost u ruci ili nozi, promjene u načinu hodanja ili problemi s ravnotežom, trajna utrnulost, smanjen osjet ili gubitak osjeta, gubitak pamćenja ili smetenost. Sve to mogu biti simptomi ozbiljnog i potencijalno smrtonosnog stanja mozga poznatog kao progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). Ako ste imali te simptome prije početka liječenja lijekom Pomalidomid Accord, obavijestite svojeg liječnika o svim promjenama simptoma.

Na kraju liječenja trebate vratiti sve nepotrošene kapsule ljekarniku.

Trudnoća, kontracepcija i dojenje – obavijesti za žene i muškarce
Kao što je navedeno u programu prevencije trudnoće za Pomalidomid Accord morate se pridržavati uputa koje slijede.
Žene koje uzimaju Pomalidomid Accord ne smiju zatrudnjeti ni muškarci začeti dijete. To je zato što se očekuje da će pomalidomid naškoditi nerođenom djetetu. Vi i Vaš partner trebate koristiti učinkovite metode kontracepcije dok uzimate taj lijek.

<u>Žene</u>
Nemojte uzimati Pomalidomid Accord ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. To je zato što se očekuje da će taj lijek naškoditi nerođenom djetetu. Prije početka liječenja trebate obavijestiti svojega liječnika možete li zatrudnjeti, čak i ako mislite da to nije vjerojatno.

Ako možete zatrudnjeti:
- Morate koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom najmanje 4 tjedna prije početka liječenja, čitavo vrijeme trajanja liječenja i tijekom najmanje 4 tjedna nakon prestanka liječenja. Razgovarajte s liječnikom o najboljoj metodi kontracepcije za Vas.
- Svaki put kad Vam liječnik napiše recept, provjerit će jeste li razumjeli neophodne mjere koje se moraju poduzeti kako bi se spriječila trudnoća.
- Liječnik će organizirati testiranje na trudnoću prije liječenja, najmanje svaka 4 tjedna tijekom liječenja i najmanje 4 tjedna nakon završetka liječenja.

U slučaju da zatrudnite iako se pridržavate mjera za sprječavanje trudnoće:
- morate odmah prekinuti liječenje i bez odlaganja obratiti se liječniku.

Dojenje:
Nije poznato prelazi li Pomalidomid Accord u majčino mlijeko. Obratite se liječniku ako dojite ili namjeravate dojiti. Liječnik će Vas uputiti trebate li prekinuti ili nastaviti s dojenjem.

Muškarci
Pomalidomid Accord prelazi u ljudsko sjeme.

- Ako je Vaša partnerica trudna ili je u mogućnosti zatrudnjeti, morate upotrebljavati prezervative cijelo vrijeme dok se liječite i 7 dana nakon završetka liječenja.
- Ako Vaša partnerica zatrudni dok uzimate Pomalidomid Accord, odmah obavijestite svojega liječnika. Vaša partnerica također treba odmah obavijestiti svojega liječnika.

Ne smijete donirati sjeme ili spermu tijekom liječenja i 7 dana nakon završetka liječenja.

Darivanje krvi i krvne pretrage
Ne smijete darivati krv za vrijeme liječenja i 7 dana nakon završetka liječenja.
Prije i tijekom liječenja Pomalidomid Accordom podvrgavat ćete se redovitim pretragama krvi. To je zato što Vam lijek kojim se liječite može prouzročiti pad broja krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcije (leukociti) i broja stanica koje pomažu zaustaviti krvarenje (trombociti).

Liječnik će od Vas zatražiti da obavite pretrage krvi:
- prije liječenja
- svaki tjedan tijekom prvih 8 tjedana liječenja
- najmanje svaki mjesec nakon toga onoliko dugo koliko uzimate Pomalidomid Accord.

Na temelju rezultata tih pretraga, liječnik će Vam možda promijeniti dozu Pomalidomid Accorda ili prekinuti liječenje. Dozu može promijeniti ili prekinuti primjenu lijeka i zbog Vašega općeg zdravlja.

Djeca i adolescenti
Pomalidomid Accord se ne preporučuje za uporabu u djece i mladih ispod 18 godina.

Drugi lijekovi i Pomalidomid Accord
Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je potrebno zbog toga što Pomalidomid Accord može utjecati na djelovanje nekih drugih lijekova. Isto tako, neki drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje Pomalidomid Accorda.

Posebice recite svojemu liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije uzimanja Pomalidomid Accorda ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:
- neke antimikotike kao što je ketokonazol
- neke antibiotike (primjerice ciprofloksacin, enoksacin)
- određene antidepresive kao što je fluvoksamin.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neke osobe osjećaju umor, omaglicu, nesvjesticu, smetenost ili smanjenu pozornost dok uzimaju Pomalidomid Accord. Ako Vam se to dogodi, nemojte voziti ni rukovati alatima ili strojevima**.**

Pomalidomid Accord sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Pomalidomid Accord

Pomalidomid Accord mora Vam propisati liječnik s iskustvom u liječenju multiplog mijeloma.

Uvijek uzmite lijekove točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Kada uzeti Pomalidomid Accord s drugim lijekovima

Pomalidomid Accord s bortezomibom i deksametazonom

- Dodatne informacije o primjeni i učincima bortezomiba i deksametazona pogledajte u uputama o lijeku koje se uz njih dobiju.
- Pomalidomid Accord, bortezomib i deksametazon uzimaju se u „ciklusima liječenja“. Svaki ciklus traje 21 dan (3 tjedna).
- U tablici u nastavku pogledajte što morate uzeti svakog dana 3-tjednog ciklusa:
  - Svaki dan pogledajte tablicu i potražite točan dan kako biste vidjeli koje lijekove morate uzeti.
  - Nekih dana uzet ćete sva 3 lijeka, nekih dana samo 2 lijeka ili 1 lijek, a nekih dana nijedan.

- **POM:** Pomalidomid Accord; **BOR**: bortezomib; **DEKS**: deksametazon

Od 1. do 8. ciklusa

	Naziv lijeka		
Dan	**POM**	**BOR**	**DEKS**
1.	√	√	√
2.	√		√
3.	√		
4.	√	√	√
5.	√		√
6.	√		
7.	√		
8.	√	√	√
9.	√		√
10.	√		
11.	√	√	√
12.	√		√
13.	√		
14.	√		
15.			
16.			
17.			
18.			
19.			
20.			
21.			

Od 9. ciklusa nadalje

	Naziv lijeka		
Dan	**POM**	**BOR**	**DEKS**
1.	√	√	√
2.	√		√
3.	√		
4.	√		
5.	√		
6.	√		
7.	√		
8.	√	√	√
9.	√		√
10.	√		
11.	√		
12.	√		
13.	√		
14.	√		
15.			
16.			
17.			
18.			
19.			
20.			
21.			

- Nakon završetka svakog 3-tjednog ciklusa, započnite novi.

Pomalidomid Accord samo s deksametazonom

- Pročitajte uputu o lijeku priloženu uz deksametazon za dodatne informacije o njegovoj primjeni i učincima.

- Pomalidomid Accord i deksametazon uzimaju se u „ciklusima liječenja“. Svaki ciklus traje 28 dana (4 tjedna).
- U tablici u nastavku pogledajte što morate uzeti svakog dana 4-tjednog ciklusa:
  - Svaki dan pogledajte tablicu i potražite točan dan kako biste vidjeli koje lijekove morate uzeti.
  - Nekih dana uzet ćete oba lijeka, nekih dana samo 1 lijek, a nekih dana nijedan.

- **POM:** Pomalidomid Accord; **DEKS**: Deksametazon

	Naziv lijeka

Dan	POM	DEKS
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.		

- Nakon završetka svakog 4-tjednog ciklusa, započnite novi.

Koliko Pomalidomid Accorda uzeti s drugim lijekovima

Pomalidomid Accord s bortezomibom i deksametazonom
- Preporučena početna doza Pomalidomid Accorda iznosi 4 mg na dan.
- Preporučenu početnu dozu bortezomiba odredit će Vam liječnik, a temeljit će se na Vašoj visini i težini (1,3 mg/m^2 tjelesne površine).
- Preporučena početna doza deksametazona iznosi 20 mg na dan. Međutim, ako imate više od 75 godina, preporučena početna doza iznosi 10 mg na dan.

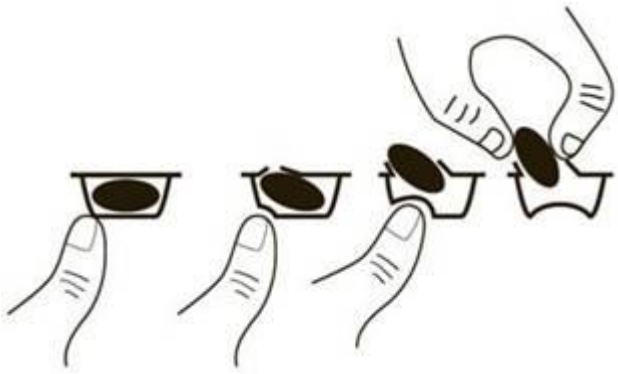
Pomalidomid Accord samo s deksametazonom
- Preporučena doza Pomalidomid Accorda iznosi 4 mg na dan.
- Preporučena početna doza deksametazona iznosi 40 mg na dan. Međutim, ako imate više od 75 godina, preporučena početna doza iznosi 20 mg na dan.

Liječnik će Vam možda trebati smanjiti dozu Pomalidomid Accorda, bortezomiba ili deksametazona ili prekinuti primjenu jednog ili više od tih lijekova na temelju rezultata Vaših pretraga krvi, općeg stanja, drugih lijekova koje možda uzimate (npr. ciprofloksacin, enoksacin i fluvoksamin) te ako Vam liječenje prouzroči nuspojave (posebice osip ili oticanje).

Ako imate tegobe s jetrom ili bubrezima, liječnik će vrlo pažljivo provjeravati Vaše stanje dok uzimate taj lijek.

Kako uzimati Pomalidomid Accord
- Nemojte lomiti, otvarati ili žvakati kapsule. Ako prašak iz razlomljene kapsule dođe u dodir s kožom, odmah temeljito isperite kožu vodom i sapunom.
- Pri rukovanju blisterima ili kapsulama zdravstveni radnici, njegovatelji i članovi obitelji moraju nositi rukavice za jednokratnu upotrebu. Rukavice potom treba pažljivo skinuti kako bi se spriječilo izlaganje kože, staviti u polietilensku plastičnu vrećicu koja se može nepropusno zatvoriti i zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Nakon toga ruke treba temeljito oprati vodom i sapunom. Trudnice ili žene koje misle da bi mogle biti trudne ne smiju rukovati blisterima ili kapsulama.
- Progutajte kapsule cijele, po mogućnosti s vodom.
- Kapsule možete uzeti s hranom ili bez nje.
- Uzimajte Pomalidomid Accord otprilike u isto vrijeme svakoga dana.

Kada vadite kapsulu iz blistera, da biste je istisnuli kroz foliju pritisnite je samo na jednom kraju. Nemojte kapsulu pritisnuti na sredini jer je tako možete slomiti.



Liječnik će Vam reći kako i kada morate uzimati Pomalidomid Accord ako imate tegoba s bubrezima i liječite se dijalizom.

Trajanje liječenja Pomalidomid Accordom
Cikluse liječenja ponavljajte sve dok Vam liječnik ne kaže da prestanete.

Ako uzmete više Pomalidomid Accorda nego što ste trebali
Ako uzmete više Pomalidomid Accorda nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili otiđite u bolnicu. Ponesite pakiranje lijeka sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti Pomalidomid Accord
Ako ste zaboravili uzeti Pomalidomid Accord na dan kad ste to trebali učiniti, sljedeću kapsulu uzmite u uobičajeno vrijeme sljedećega dana. Nemojte povećati broj kapsula koje ćete uzeti kako biste nadoknadili dozu Pomalidomid Accorda koju niste uzeli prethodnog dana.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Prestanite uzimati Pomalidomid Accord i odmah posjetite liječnika ako primijetite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda će Vam trebati hitna medicinska pomoć:

- vrućicu, zimicu, bol u grlu, kašalj, afte u ustima ili bilo koje druge znakove infekcije (zbog

sniženog broja bijelih krvnih stanica koje brane organizam od infekcije)
- krvarenje ili nastanak modrica bez uzroka, uključujući krvarenje iz nosa i krvarenje iz crijeva ili želuca (zbog učinaka na krvne pločice koje se zovu i „trombociti“)
- ubrzano disanje, ubrzan puls, vrućica i zimica, oskudno mokrenje ili nemogućnost mokrenja, mučnina i povraćanje, smetenost, besvjesno stanje (zbog infekcije krvi koja se naziva sepsa ili septički šok)
- težak, ustrajan ili krvav proljev (moguće s bolovima u trbuhu ili vrućicom) prouzročen bakterijom koja se naziva *Clostridium difficile*
- bol u prsnom košu ili bolnost i oticanje nogu, osobito potkoljenica ili listova (prouzročeno krvnim ugrušcima)
- nedostatak zraka (zbog ozbiljne infekcije pluća, upale pluća, zatajenja srca ili krvnog ugruška)
- oticanje lica, usana, jezika i grla, što može prouzročiti otežano disanje (zbog ozbiljnih alergijskih reakcija pod nazivom angioedem i anafilaktička reakcija)
- neke vrste raka kože (karcinom pločastih stanica i karcinom bazalnih stanica), koji mogu prouzročiti promjene u izgledu kože ili pojavu izraslina na koži; ako opazite bilo kakvu promjenu na koži dok uzimate Pomalidomid Accord, obratite se liječniku što prije
- povratak infekcije hepatitisom B, što može prouzročiti žutu boju kože i očiju, tamno smeđu boju mokraće, bol na desnoj strani trbuha, vrućicu i osjećaj mučnine ili povraćanje; ako opazite bilo koji od tih simptoma, odmah se obratite liječniku
- široko rasprostranjen osip, visoka tjelesna temperatura, povećani limfni čvorovi i zahvaćenost drugih tjelesnih organa (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) poznata i kao sindrom preosjetljivosti na lijek, toksična epidermalna nekroliza ili Stevens-Johnsonov sindrom). Prestanite primjenjivati pomalidomid ako razvijete navedene simptome i obratite se liječniku ili odmah zatražite medicinsku pomoć. Pogledajte također dio 2.

Prestanite uzimati Pomalidomid Accord i odmah se obratite liječniku ako opazite neku od prethodno navedenih ozbiljnih nuspojava - možda Vam je potrebna hitna medicinska pomoć.

Druge nuspojave
Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):
- nedostatak zraka (otežano disanje)
- infekcija u plućima (upala pluća i bronhitis)
- infekcija nosa, sinusa i grla prouzročena bakterijama ili virusima
- simptomi slični gripi (influenca)
- mali broj crvenih krvnih stanica što može prouzročiti slabokrvnost (anemiju) koja dovodi do umora i slabosti
- niske razine kalija u krvi (hipokalijemija) što može prouzročiti slabost, grčeve u mišićima, bolove u mišićima, osjećaj lupanja srca, trnce ili utrnulost, otežano disanje, promjene raspoloženja
- visoke razine šećera u krvi
- brzi i nepravilni srčani otkucaji (fibrilacija atrija)
- gubitak apetita
- zatvor, proljev ili mučnina
- povraćanje
- bol u trbuhu
- nedostatak energije
- teškoće s usnivanjem ili spavanjem
- omaglica, nevoljno drhtanje
- grčevi u mišićima, slabost u mišićima
- bol u kostima, bol u leđima
- utrnulost, trnci ili osjećaj žarenja kože, bolovi u šakama ili stopalima (periferna senzorna neuropatija)
- oticanje tijela, uključujući oticanje ruku i nogu
- osipi

- infekcija mokraćnog sustava koja može izazvati osjećaj žarenja pri mokrenju ili potrebu za učestalijim mokrenjem.

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):
- pad
- krvarenje unutar lubanje
- smanjena sposobnost pomicanja ili gubitak osjeta u rukama, šakama, nogama i stopalima zbog oštećenja živca (periferna senzomotorna neuropatija)
- utrnulost, svrbež i osjećaj trnaca i bockanja u koži (parestezija)
- osjećaj vrtnje u glavi što stvara teškoće pri ustajanju i normalnom kretanju
- oticanje zbog nakupljanja tekućine
- koprivnjača (urtikarija)
- svrbež kože
- herpes zoster
- srčani udar (bol u prsnom košu koji se širi u ruke, vrat, čeljust, znojenje i nedostatak zraka, mučnina ili povraćanje)
- bol u prsnom košu, infekcija prsnog koša
- povišen krvni tlak
- istodobno smanjenje broja crvenih i bijelih krvnih stanica te krvnih pločica (pancitopenija) zbog čega ćete biti skloniji krvarenju i nastanku modrica. Možda ćete osjećati umor i slabost te nedostatak zraka i postojat će veća vjerojatnost da dobijete infekciju.
- smanjen broj limfocita (jedna vrsta bijelih krvnih stanica) što je često prouzročeno infekcijom (limfopenija)
- niske razine magnezija u krvi (hipomagnezijemija) što može prouzročiti umor, opću slabost, grčeve u mišićima i razdražljivost te može rezultirati niskim razinama kalcija (hipokalcijemija), što može prouzročiti utrnulost i trnce u šakama, stopalima ili usnama, grčeve u mišićima, slabost u mišićima, ošamućenost, smetenost
- niska razina fosfata u krvi (hipofosfatemija) što može prouzročiti slabost u mišićima i razdražljivost ili smetenost
- visoka razina kalcija u krvi (hiperkalcijemija) što može prouzročiti usporene reflekse i slabost mišića
- visoke razine kalija u krvi koje mogu prouzročiti abnormalan srčani ritam
- snižene razine natrija u krvi koje mogu prouzročiti umor i smetenost, trzanje mišića, napadaje (epileptične napadaje) ili komu
- visoke razine mokraćne kiseline u krvi, što može prouzročiti oblik artritisa pod nazivom giht
- nizak krvni tlak što može prouzročiti omaglicu ili nesvjesticu
- bolna ili suha usta
- promjene osjeta okusa
- otečen trbuh
- osjećaj smetenosti
- osjećaj potištenosti (depresivno raspoloženje)
- gubitak svijesti, nesvjestica
- zamućenje oka (katarakta)
- oštećenje bubrega
- nemogućnost mokrenja
- poremećeni nalazi jetrenih pretraga
- bol u zdjelici
- gubitak tjelesne težine

Manje često (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):
- moždani udar
- upala jetre (hepatitis), što može prouzročiti svrbež kože, žutu boju kože i bjeloočnica (žutica), svijetlu boju stolice, tamnu boju mokraće i bol u trbuhu
- raspadanje stanica raka što ima za posljedicu oslobađanje toksičnih spojeva u krvotok (sindrom lize tumora). To može dovesti do tegoba s bubrezima.

- nedovoljno aktivna štitna žlijezda, što može prouzročiti simptome kao što su umor, letargija, slabost mišića, usporeni otkucaji srca, povećanje tjelesne težine.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
- odbacivanje transplantiranog solidnog organa (primjerice srca ili jetre).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Pomalidomid Accord

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Pomalidomid Accord se ne smije upotrijebiti ako primijetite znakove oštećenja ili neovlaštenog rukovanja pakiranjem lijeka.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Sav neupotrijebljeni lijek trebate vratiti ljekarniku na kraju liječenja. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Pomalidomid Accord sadrži
- Djelatna tvar je pomalidomid.
- Drugi sastojci su: mikrokristalična celuloza, maltodekstrin i natrijev stearilfumarat.

Pomalidomid Accord 1 mg tvrde kapsule:
- Jedna kapsula sadrži 1 mg pomalidomida.
- Ovojnica kapsule sadrži: želatinu, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).
- Tinta za označavanje sadrži: šelak, titanijev dioksid (E171) i propilenglikol (E1520).

Pomalidomid Accord 2 mg tvrde kapsule:
- Jedna kapsula sadrži 2 mg pomalidomida.
- Ovojnica kapsule sadrži: želatinu, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).
- Tinta za označavanje sadrži: šelak, titanijev dioksid (E171) i propilenglikol (E1520).

Pomalidomid Accord 3 mg tvrde kapsule:
- Jedna kapsula sadrži 3 mg pomalidomida.
- Ovojnica kapsule sadrži: želatinu, titanijev dioksid (E171), Indigo carmine aluminium lake (E132), žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).
- Tinta za označavanje sadrži: šelak, titanijev dioksid (E171) i propilenglikol (E1520).

Pomalidomid Accord 4 mg tvrde kapsule:
- Jedna kapsula sadrži 4 mg pomalidomida.

- Ovojnica kapsule sadrži: želatinu, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), Indigo carmine aluminium lake (E132) i eritrozin (E127).
- Tinta za označavanje sadrži: šelak, titanijev dioksid (E171) i propilenglikol (E1520).

Kako Pomalidomid Accord izgleda i sadržaj pakiranja
Pomalidomid Accord 1 mg tvrde kapsule: tvrda želatinska kapsula, sa žutim tijelom kapsule i crvenom kapicom, s oznakom „PLM1“ otisnutom bijelom tintom na tijelu kapsule.
Pomalidomid Accord 2 mg tvrde kapsule: tvrda želatinska kapsula, s narančastim tijelom kapsule i crvenom kapicom, s oznakom „PLM2“ otisnutom bijelom tintom na tijelu kapsule.
Pomalidomid Accord 3 mg tvrde kapsule: tvrda želatinska kapsula, s tirkiznoplavim tijelom kapsule i crvenom kapicom, s oznakom „PLM3“ otisnutom bijelom tintom na tijelu kapsule.
Pomalidomid Accord 4 mg tvrde kapsule: tvrda želatinska kapsula, s tamnoplavim tijelom kapsule i crvenom kapicom, s oznakom „PLM4“ otisnutom bijelom tintom na tijelu kapsule.

Pomalidomid Accord dostupan je u blister pakiranjima od 7, 14 ili 21 kapsule ili u perforiranim blisterima s jediničnim dozama od 7 x 1, 14 x 1 ili 21 x 1 kapsula. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Španjolska

Proizvođači

Synthon Hispania S.L.
Castello, 1
Poligono Las Salinas
08830 Sant Boi de Llobregat, Španjolska

Synthon B.V.
Microweg 22
6545 CM Nijmegen, Nizozemska

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50
95-200, Pabianice, Poljska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel.: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.