

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pomalidomide Krka 1 mg kapsułki twarde
Pomalidomide Krka 2 mg kapsułki twarde
Pomalidomide Krka 3 mg kapsułki twarde
Pomalidomide Krka 4 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Produkt leczniczy Pomalidomide Krka 1 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 1 mg pomalidomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 90,98 mg izomaltu.

Produkt leczniczy Pomalidomide Krka 2 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 2 mg pomalidomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 89,98 mg izomaltu.

Produkt leczniczy Pomalidomide Krka 3 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 3 mg pomalidomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 88,98 mg izomaltu.

Produkt leczniczy Pomalidomide Krka 4 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 4 mg pomalidomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 87,98 mg izomaltu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

kapsułka twarda (kapsułka)

Produkt leczniczy Pomalidomide Krka 1 mg kapsułki twarde

Kapsułki żelatynowe, twarde, rozmiar 2. Długość kapsułki: $17,3 \pm 0,5$ mm. Korpus kapsułki jest jasnożółty do brązowawożółtego z czarnym oznaczeniem 1. Wieczko kapsułki jest niebieskie. Zawartość kapsułki to proszek o barwie od jasnożółtej do żółtej.

Produkt leczniczy Pomalidomide Krka 2 mg kapsułki twarde

Kapsułki żelatynowe, twarde, rozmiar 2. Długość kapsułki: $17,3 \pm 0,5$ mm. Korpus kapsułki jest pomarańczowy do brązowawopomarańczowego z białym oznaczeniem 2. Wieczko kapsułki jest niebieskie. Zawartość kapsułki to proszek o barwie od jasnożółtej do żółtej.

Produkt leczniczy Pomalidomide Krka 3 mg kapsułki twarde

Kapsułki żelatynowe, twarde, rozmiar 2. Długość kapsułki: 17,3±0,5 mm. Korpus kapsułki jest niebieskawozielony z białym oznaczeniem 3. Wieczko kapsułki jest niebieskie. Zawartość kapsułki to proszek o barwie od jasnożółtej do żółtej.

Produkt leczniczy Pomalidomide Krka 4 mg kapsułki twarde

Kapsułki żelatynowe, twarde, rozmiar 2. Długość kapsułki: 17,3±0,5 mm. Korpus kapsułki jest jasnoniebieski z białym oznaczeniem 4. Wieczko kapsułki jest niebieskie. Zawartość kapsułki to proszek o barwie od jasnożółtej do żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Pomalidomide Krka w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid.

Produkt leczniczy Pomalidomide Krka w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia zawierające zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarzy, którzy mają doświadczenie w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

Zalecana dawka początkowa pomalidomidu to 4 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1 do 14, w powtarzanych 21-dniowych cyklach.

Pomalidomid podaje się w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, w sposób przedstawiony w Tabeli 1.

Zalecana dawka początkowa bortezomibu to 1,3 mg/m² powierzchni ciała raz na dobę, dożylnie lub podskórną, w dniach wskazanych w Tabeli 1. Zalecana dawka deksametazonu to 20 mg doustnie raz na dobę, w dniach wskazanych w Tabeli 1.

Leczenie z zastosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Tabela 1. Zalecany schemat dawkowania produktu leczniczego pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

Cykle 1–8	Dzień (21-dniowego cyklu)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomid (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							

<i>Epidermal Necrolysis</i> , TEN) lub wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (ang. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> , DRESS)).	
Inne Inne działania niepożądane stopnia ≥ 3 . związane z pomalidomidem	Przerwać leczenie pomalidomidem na resztę cyklu. Wznówić leczenie w następnym cyklu w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki (by móc wznowić leczenie, konieczne jest ustąpienie działania niepożądanego lub zmniejszenie się jego nasilenia do ≤ 2 . stopnia).

[∞]Wytyczne dotyczące zmniejszania dawki przedstawione w tej tabeli odnoszą się do pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem.

*W przypadku wystąpienia neutropenii lekarz powinien rozważyć zastosowanie czynników wzrostu. **ANC – bezwzględna liczba neutrofili (ang. *Absolute Neutrophil Count*); ***CBC – morfologia krwi z rozmazem (ang. *Complete Blood Count*).

Tabela 3. Zmniejszanie dawki pomalidomidu[∞]

Poziom dawki	Doustna dawka pomalidomidu
Dawka początkowa	4 mg
Poziom dawki -1	3 mg
Poziom dawki -2	2 mg
Poziom dawki -3	1 mg

[∞]Zmniejszanie dawki przedstawione w tej tabeli odnosi się do pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem.

Jeśli działania niepożądane występują po zmniejszeniu dawki do 1 mg, należy zakończyć leczenie.

Silne inhibitory CYP1A2

Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), należy zmniejszyć dawkę pomalidomidu o 50% (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Dostosowanie dawki bortezomibu lub przerwanie leczenia

Wytyczne dotyczące przerywania leczenia i zmniejszania dawki bortezomibu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych lekarze mogą znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) bortezomibu.

Dostosowanie dawki deksametazonu lub przerwanie leczenia

Wytyczne dotyczące przerywania leczenia i zmniejszania dawki deksametazonu stosowanego w małej dawce w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabelach 4 i 5 poniżej. Jednak decyzje dotyczące przerywania lub wznowiania leczenia powinien podejmować lekarz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Tabela 4. Wytyczne dotyczące dostosowania dawki deksametazonu

Toksyczność	Dostosowanie dawki
Dyspepsja = 1-2. stopnia	Utrzymać dawkę i zastosować leczenie antagonistami receptorów histaminowych (H2) lub odpowiednikiem. Jeśli objawy nie ustępują, obniżyć dawkę o jeden poziom.
Dyspepsja ≥ 3 . stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu uzyskania kontroli nad objawami. Dodać antagonistę receptora H2 lub odpowiednik i wznowić leczenie w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.

Obrzęk ≥ 3 . stopnia	W razie potrzeby zastosować leki diuretyczne i obniżyć dawkę o jeden poziom.
Splątanie lub wahania nastroju ≥ 2 . stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu ustąpienia objawów. Wznović leczenie w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Oslabienie mięśni ≥ 2 . stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu osłabienia mięśni ≤ 1 . stopnia. Wznović leczenie w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Hiperglikemia ≥ 3 . stopnia	Obniżyć dawkę o jeden poziom. W razie konieczności zastosować insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące.
Ostre zapalenie trzustki	Usunąć deksametazon ze schematu leczenia.
Inne działania niepożądane ≥ 3 . stopnia związane z deksametazonem	Zaprzestać podawania deksametazonu do momentu złagodzenia działań niepożądanych do ≤ 2 . stopnia. Wznović leczenie w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.

Jeśli objawy toksyczności nie ustąpią w ciągu 14 dni, leczenie deksametazonem należy wznowić w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.

Tabela 5. Zmniejszanie dawki deksametazonu

Poziom dawki	Wiek ≤ 75 lat Dawka (cykle 1–8: dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 21-dniowego cyklu; Cykl ≥ 9 : dni 1, 2, 8, 9 21-dniowego cyklu)	Wiek > 75 lat Dawka (cykle 1–8: dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 21-dniowego cyklu; Cykl ≥ 9 : dni 1, 2, 8, 9 21-dniowego cyklu)
Dawka początkowa	20 mg	10 mg
Poziom dawki -1	12 mg	6 mg
Poziom dawki -2	8 mg	4 mg

Należy zakończyć leczenie deksametazonem, jeśli pacjent w wieku ≤ 75 lat nie toleruje dawki 8 mg lub jeśli pacjent w wieku > 75 lat nie toleruje dawki 4 mg.

W przypadku trwałego zakończenia podawania dowolnego produktu leczniczego wchodzącego w skład schematu leczenia dalsze podawanie pozostałych produktów leczniczych zależy od decyzji lekarza.

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

Zalecana dawka początkowa to 4 mg pomalidomidu doustnie raz na dobę w dniach od 1 do 21, w każdym 28-dniowym cyklu.

Zalecana dawka deksametazonu to 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu.

Leczenie z zastosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Dostosowanie dawki pomalidomidu lub przerwanie leczenia

Wtyczne dotyczące przerywania leczenia i zmniejszania dawki pomalidomidu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabelach 2 i 3.

Dostosowanie dawki deksametazonu lub przerwanie leczenia

Wytyczne dotyczące dostosowywania dawki deksametazonu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 4. Wytyczne dotyczące zmniejszania dawki deksametazonu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 6 poniżej. Jednak decyzje na temat przerywania lub wznawiania leczenia powinien podejmować lekarz zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Tabela 6. Zmniejszanie dawki deksametazonu

Poziom dawki	Wiek ≤ 75 lat Dni 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu	Wiek > 75 lat Dni 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu
Dawka początkowa	40 mg	20 mg
Poziom dawki -1	20 mg	12 mg
Poziom dawki -2	10 mg	8 mg

Należy zakończyć leczenie deksametazonem, jeśli pacjent w wieku ≤ 75 lat nie toleruje dawki 10 mg lub jeśli pacjent w wieku > 75 lat nie toleruje dawki 8 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki pomalidomidu.

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

U osób w wieku > 75 lat dawka początkowa deksametazonu wynosi:

- w cyklach od 1 do 8: 10 mg raz na dobę w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 każdego 21-dniowego cyklu;
- w cyklu 9 i kolejnych: 10 mg raz na dobę w dniach 1, 2, 8 i 9 każdego 21-dniowego cyklu.

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

U osób w wieku > 75 lat dawka początkowa deksametazonu wynosi:

- 20 mg raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci, u których całkowite stężenie bilirubiny w osoczu krwi $> 1,5 \times$ GGN (górną granicę normy) byli wyłączeni z badań klinicznych. Zaburzenia czynności wątroby mają nieznaczny wpływ na farmakokinetykę pomalidomidu (patrz punkt 5.2). U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (zgodnie z klasyfikacją Childa-Pugha), nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej pomalidomidu. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy jednak starannie monitorować w celu wykrycia działań niepożądanych, a w razie potrzeby należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie pomalidomidem.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki pomalidomidu. W dniu, w którym pacjent jest poddawany hemodializie, pomalidomid należy przyjąć po hemodializie.

Dzieci i młodzież

Brak wskazań do stosowania pomalidomidu u dzieci w wieku 0–17 lat w szpiczaku mnogim. Oprócz dopuszczonych wskazań, badano zastosowanie pomalidomidu u dzieci w wieku od 4 do 18 lat, u których doszło do nawrotu albo progresji guza mózgu, jednak wyniki tych badań nie pozwoliły stwierdzić, że korzyści takiego zastosowania przeważają nad zagrożeniami. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki twarde Pomalidomide Krka należy przyjmować doustnie o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać (patrz punkt 6.6). Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą, razem z pokarmem lub bez pokarmu. Jeśli pacjent zapomniał przyjąć dawkę pomalidomidu w dniu, kiedy powinna zostać przyjęta, powinien przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Kapsułek pomalidomidu nie należy przepychać przez folię w blisterze, ponieważ może to spowodować uszkodzenie kapsułki. Kapsułkę należy wyjąć z opakowania, odrywając folię z jednej osobnej komórki blistera.

4.3 Przeciwwskazania

- Ciąża.
- Kobiety mogące zajść w ciążę, chyba, że spełnione są wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Pacjenci płci męskiej niezdolni do przestrzegania metod antykoncepcji lub postępowania zgodnie z ich wymaganiami (patrz punkt 4.4).
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Teratogenność

W okresie ciąży stosowanie pomalidomidu jest przeciwwskazane, ponieważ można spodziewać się działania teratogennego pomalidomidu. Pomalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Stwierdzono, że pomalidomid stosowany w okresie głównej organogenezy wykazuje działanie teratogenne u szczurów i królików (patrz punkt 5.3).

Wszystkie pacjentki muszą spełniać warunki programu zapobiegania ciąży, chyba że istnieją wiarygodne dowody, że pacjentka nie może zajść w ciążę.

Kryteria określające, że kobieta jest niezdolna do zajścia w ciążę

Pacjentka lub partnerka pacjenta jest uznawana za niezdolną do zajścia w ciążę, jeśli spełnia co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

- wiek ≥ 50 lat i naturalny brak menstruacji przez ≥ 1 rok (brak menstruacji po leczeniu przeciwnowotworowym lub w czasie karmienia piersią nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę),
- przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa,
- uprzednia obustronna resekcja jajników z jajowodami lub histerektomia,
- genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

Poradnictwo

Pomalidomid jest przeciwwskazany u kobiet mogących zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie z poniższych warunków.

- Pacjentka rozumie spodziewane ryzyko teratogenności leku dla płodu.
- Pacjentka rozumie konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji bez przerwy przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres trwania leczenia i przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.
- Nawet, jeśli kobieta mogąca zajść w ciążę ma zanik menstruacji (amenorrhoea), musi

- przestrzegać wszystkich zaleceń dotyczących skutecznej antykoncepcji.
- Pacjentka jest w stanie stosować i przestrzegać skutecznych metod antykoncepcji.
- Pacjentka została poinformowana i rozumie potencjalne następstwa ciąży oraz konieczność natychmiastowego skonsultowania się z lekarzem w przypadku podejrzenia zajścia w ciążę.
- Pacjentka rozumie konieczność rozpoczęcia leczenia zaraz po wydaniu jej pomalidomidu, poprzedzonym uzyskaniem ujemnego wyniku testu ciążowego.
- Pacjentka rozumie konieczność wykonywania testów ciążowych i zgadza się na ich wykonywanie nie rzadziej niż co 4 tygodnie, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów.
- Pacjentka potwierdza, że rozumie zagrożenia i niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem pomalidomidu.

W przypadku kobiet mogących zajść w ciążę lekarz przepisujący produkt leczniczy musi upewnić się, że:

- pacjentka przestrzega zasad programu zapobiegania ciąży, w tym uzyskać potwierdzenie odpowiedniego stopnia ich zrozumienia,
- pacjentka wyraziła zgodę na wspomniane powyżej warunki.

W przypadku mężczyzn zażywających pomalidomid, dane dotyczące farmakokinetyki wykazały, że pomalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w trakcie leczenia. W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególne populacje z potencjalnie wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, mężczyźni zażywający pomalidomid muszą spełniać następujące warunki:

- Zrozumieć spodziewane ryzyko teratogenności leku w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę.
- Zrozumieć konieczność używania prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę niestosującą skutecznej antykoncepcji przez cały okres leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i 7 dni po przerwaniu i (lub) zakończeniu leczenia. Dotyczy to także pacjentów płci męskiej po zabiegu wazektomii, którzy powinni używać prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę, ponieważ płyn nasienny, pomimo nieobecności plemników, może w dalszym ciągu zawierać pomalidomid.
- Zrozumieć, że jeśli partnerka zajdzie w ciążę, podczas gdy mężczyzna jest w trakcie leczenia pomalidomidem lub w ciągu 7 dni po zakończeniu leczenia, powinien on natychmiast poinformować o tym lekarza oraz że zaleca się, aby partnerka skontaktowała się z lekarzem specjalizującym się lub mającym doświadczenie w teratologii, w celu oceny i uzyskania porady.

Antykoncepcja

Kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować co najmniej jedną właściwą metodę antykoncepcji przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia, przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia pomalidomidem i nawet w przypadku przerwy w stosowaniu leku, jeśli pacjentka nie zobowiąże się do bezwzględnej i ciągłej abstynencji seksualnej potwierdzonej co miesiąc. Jeśli pacjentka nie stosowała skutecznej antykoncepcji, musi zostać skierowana do właściwie przeszkolonego pracownika opieki zdrowotnej w celu uzyskania porady dotyczącej zapobiegania ciąży, by można było rozpocząć stosowanie antykoncepcji.

Odpowiednie metody zapobiegania ciąży mogą obejmować następujące przykłady:

- implant,
- wewnątrzmaciczny system hormonalny uwalniający lewonorgestrel,
- octan medroksyprogesteronu w postaci depot (o przedłużonym uwalnianiu),
- sterylizacja przez podwiązanie jajowodów,
- pożycie seksualne tylko z mężczyzną po wazektomii; wazektomia musi zostać potwierdzona dwoma ujemnymi badaniami spermy,
- pigułki hamujące owulację, zawierające tylko progesteron (tzn. dezogestrel).

Ze względu na zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim przyjmujących pomalidomid i deksametazon, stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjentka aktualnie stosuje złożone doustne środki antykoncepcyjne, powinna zmienić stosowaną metodę antykoncepcyjną na jedną ze skutecznych metod wymienionych powyżej. Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej utrzymuje się przez 4-6 tygodni po zaprzestaniu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednoczesne stosowanie deksametazonu może zmniejszać skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5).

Implanty i systemy wewnątrzmaciczne uwalniające lewonorgestrel zwiększają ryzyko zakażenia w trakcie ich umieszczania oraz nieregularnego krwawienia z pochwy. Należy rozważyć podanie zapobiegawczo antybiotyków, szczególnie u pacjentek z neutropenią.

Nie zaleca się stosowania wewnątrzmacicznych wkładek uwalniających miedź ze względu na potencjalne ryzyko zakażenia w trakcie ich umieszczania i utratę krwi menstruacyjnej, co może pogorszyć stan pacjentów z ciężką neutropenią lub ciężką trombocytopenią.

Testy ciążowe

U kobiet mogących zajść w ciążę jest konieczne wykonanie pod nadzorem lekarza testów ciążowych o minimalnej czułości 25 mIU/ml zgodnie z miejscową praktyką, jak opisano poniżej. Wymóg ten obejmuje kobiety mogące zajść w ciążę, które bezwzględnie i nieprzerwanie zachowują abstynencję seksualną. W idealnym przypadku test ciążowy, wypisanie recepty i wydanie leku powinny odbyć się tego samego dnia. Kobietom mogącym zajść w ciążę, pomalidomid powinien zostać wydany w ciągu 7 dni od jego przepisania.

Przed rozpoczęciem leczenia

Konieczne jest wykonanie testu ciążowego pod nadzorem lekarza w trakcie wizyty, podczas której został przepisany pomalidomid, lub w ciągu 3 dni poprzedzających wizytę u lekarza przepisującego lek, jeśli pacjentka stosowała skuteczną antykoncepcję co najmniej przez ostatnie 4 tygodnie. Test musi potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży w trakcie rozpoczynania leczenia pomalidomidem.

Obserwacja kontrolna i zakończenie leczenia

Test ciążowy wykonywany pod nadzorem lekarza musi być powtarzany nie rzadziej niż co 4 tygodnie, w tym co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów. Testy ciążowe powinny być wykonywane w dniu wizyty, podczas której został przepisany lek, lub w ciągu 3 dni poprzedzających wizytę u lekarza przepisującego lek.

Dodatkowe środki ostrożności

Należy poinformować pacjentów, aby nigdy nie przekazywali tego leku innej osobie oraz aby zwrócili wszelkie niewykorzystane kapsułki do apteki po zakończeniu leczenia.

Podczas leczenia pomalidomidem (włącznie z przerwami w podawaniu produktu leczniczego) oraz przez 7 dni po zakończeniu przyjmowania pomalidomidu pacjent nie może oddawać krwi, nasienia lub spermy.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego i opiekunowie powinni nosić rękawiczki jednorazowe podczas pracy z blistrem lub kapsułką. Kobiety w ciąży lub podejrzewające, że mogą być w ciąży, nie powinny dotykać blistra ani kapsułki (patrz punkt 6.6).

Materiały edukacyjne, ograniczenia w zakresie przepisywania oraz wydawania leku

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dostarczy fachowym pracownikom opieki zdrowotnej materiały edukacyjne, aby ułatwić pacjentom uniknięcia ekspozycji płodu na pomalidomid i podkreślić ostrzeżenia dotyczące teratogenności pomalidomidu oraz

dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i wskazówki o konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz przepisujący lek musi poinformować pacjenta o znanym zagrożeniu związanym z działaniem teratogennym leku oraz o ścisłych zasadach postępowania dotyczących zapobiegania ciąży określonych w programie zapobiegania ciąży, a także musi przekazać odpowiednią broszurę edukacyjną dla pacjenta, kartę pacjenta i (lub) narzędzie równoważne według ustaleń z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi. W porozumieniu z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi wdrożono program kontrolowanego dostępu obejmujący wykorzystanie kart pacjenta i (lub) równoważnego narzędzia do kontrolowania przepisywania i (lub) wydawania leku oraz zbierania informacji związanych ze wskazaniem, mający na celu monitorowanie wykorzystania produktu leczniczego poza wskazaniami na terenie danego kraju. W sytuacji idealnej, przeprowadzenie testu ciążowego, wystawienie recepty oraz wydanie leku powinno mieć miejsce tego samego dnia. Wydanie pomalidomidu kobietom mogącym zająć w ciążę powinno nastąpić w ciągu 7 dni po wystawieniu recepty, po przeprowadzeniu nadzorowanego przez pracownika opieki zdrowotnej testu ciążowego z wynikiem negatywnym. Kobietom mogącym zająć w ciążę można przepisać produkt leczniczy maksymalnie na 4 tygodnie leczenia, zgodnie ze schematami dawkowania stosowanymi w zarejestrowanych wskazaniach (patrz punkt 4.2), natomiast wszystkim pozostałym pacjentom maksymalnie na 12 tygodni leczenia.

Hematologiczne zdarzenia niepożądane

Neutropenia była, przed niedokrwistością i trombocytopenią, najczęściej zgłaszanym hematologicznym działaniem niepożądanym 3. lub 4. stopnia u pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim. Pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich hematologiczne reakcje niepożądane, szczególnie neutropenia. Należy pouczyć pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali epizody gorączki. Lekarze powinni obserwować, czy nie występują u pacjentów objawy krwawienia, w tym krwawienia z nosa, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że zwiększają ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.8). Morfologia krwi z rozmazem powinna być monitorowana na początku leczenia, raz w tygodniu przez 8 pierwszych tygodni leczenia, a następnie raz w miesiącu. Konieczne może być dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2). U pacjentów może być konieczne zastosowanie produktów krwiopochodnych i (lub) czynników wzrostu.

Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe

U pacjentów przyjmujących pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub w skojarzeniu z deksametazonem wystąpiły żylne zdarzenia zatorowo-zakrzepowe (głównie zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowe (zawał mięśnia sercowego oraz udar mózgu) (patrz punkt 4.8). Pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej – w tym z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy – powinni być poddani dokładnej obserwacji. Należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich czynników ryzyka, w przypadku których jest to możliwe (np. palenie, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali się do lekarza, jeśli zaobserwują następujące objawy: duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęk ramienia lub nogi. Zaleca się (jeśli nie jest to przeciwwskazane) leczenie przeciwzakrzepowe (np. kwasem acetylosalicylowym, warfaryną, heparyną lub kłopidogrelem), zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję dotyczącą zastosowania działań profilaktycznych należy podjąć po dokładnej ocenie czynników ryzyka dla określonego pacjenta. W badaniach klinicznych pacjenci otrzymywali zapobiegawczo kwas acetylosalicylowy lub inne leczenie przeciwzakrzepowe. Stosowanie czynników wpływających na erytropoezę niesie ryzyko zdarzeń zakrzepowych, w tym zakrzepowo-zatorowych. Z tego względu czynniki wpływające na erytropoezę lub inne leki mogące zwiększać ryzyko zdarzeń zatorowo-zakrzepowych, powinny być stosowane ostrożnie.

Zaburzenia czynności tarczycy

Opisano przypadki niedoczynności tarczycy. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się optymalną kontrolę współistniejących chorób mających wpływ na czynność tarczycy. Zaleca się kontrolowanie

czynności tarczycy na początku i podczas leczenia.

Neuropatia obwodowa

Pacjentów z trwającą neuropatią obwodową ≥ 2 . stopnia wykluczono z badań klinicznych pomalidomidu. W przypadku, gdy rozważa się leczenie pomalidomidem takich pacjentów, należy zachować właściwe środki ostrożności.

Istotne zaburzenia czynności serca

Pacjentów z zaburzeniami czynności serca (zastoinową niewydolnością serca [klasa III lub IV według NYHA]; przebytym w ciągu 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia zawałem mięśnia sercowego, niestabilną lub słabo kontrolowaną dławicą piersiową) wyłączono z badań klinicznych pomalidomidu. Zgłaszano zdarzenia serca, w tym przypadki zastoinowej niewydolności serca, obrzęku płuc oraz migotania przedsionków (patrz punkt 4.8), głównie u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą serca lub czynnikami ryzyka ze strony serca. W przypadku, gdy rozważa się leczenie pomalidomidem takich pacjentów, należy zachować właściwe środki ostrożności, w tym okresowe monitorowanie w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych zdarzeń serca.

Zespół rozpadu guza

Największe ryzyko zespołu rozpadu guza dotyczy pacjentów z dużą masą guza przed zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

Drugie pierwotne nowotwory

U pacjentów otrzymujących pomalidomid zgłaszano występowanie drugich pierwotnych nowotworów, takich jak rak skóry niebędący czerniakiem (patrz punkt 4.8). Lekarze powinni dokładnie zbadać pacjentów przed leczeniem oraz w trakcie leczenia, czy nie wystąpiły u nich drugie pierwotne nowotwory, stosując standardowe metody przesiewowe właściwe dla raka, i wdrożyć leczenie zgodnie z zaleceniami.

Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne

W związku ze stosowaniem pomalidomidu zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej oraz ciężkich reakcji dermatologicznych, w tym SJS, TEN oraz DRESS (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy udzielić porady w zakresie przedmiotowych i podmiotowych objawów tych reakcji oraz poinformować ich o konieczności natychmiastowego zwrócenia się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia tych objawów. Należy zakończyć stosowanie pomalidomidu w przypadku wystąpienia wysypki złuszczonej lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzenia SJS, TEN lub DRESS. Nie należy wznowiać leczenia po ustąpieniu tych reakcji. Pacjentów z ciężkimi reakcjami alergicznymi związanymi ze stosowaniem talidomidu lub lenalidomidu w wywiadzie wykluczono z badań klinicznych. U tych pacjentów może występować zwiększone ryzyko reakcji nadwrażliwości i nie powinni oni przyjmować pomalidomidu. Należy rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia pomalidomidem w przypadku wystąpienia wysypki skórnej stopnia 2.-3. Należy trwale zakończyć leczenie pomalidomidem w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego i reakcji anafilaktycznej.

Zawroty głowy i splątanie

Zgłaszano występowanie zawrotów głowy i splątania u pacjentów stosujących pomalidomid. Pacjenci muszą unikać sytuacji, w których problemem mogą być zawroty głowy lub splątanie. Pacjenci nie powinni przyjmować bez uprzedniej konsultacji z lekarzem innych produktów leczniczych, które mogą powodować zawroty głowy lub splątanie.

Śródmiąższowa choroba płuc

Podczas leczenia pomalidomidem obserwowano przypadki śródmiąższowej choroby płuc oraz schorzeń pokrewnych, w tym zapalenia płuc. Pacjentów, u których wystąpi ostry atak lub niewyjaśnione pogorszenie objawów ze strony płuc, należy starannie zdiagnozować w celu wykluczenia śródmiąższowej choroby płuc. Leczenie pomalidomidem należy przerwać do czasu zbadania tych objawów. W przypadku potwierdzenia śródmiąższowej choroby płuc należy rozpocząć odpowiednie leczenie. Leczenie pomalidomidem można wznowić wyłącznie po starannej ocenie korzyści i ryzyka.

Zaburzenia wątroby

U pacjentów leczonych pomalidomidem obserwowano znacząco podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej oraz stężenie bilirubiny (patrz punkt 4.8). Odnotowano również przypadki zapalenia wątroby skutkujące zakończeniem leczenia pomalidomidem. Przez pierwsze 6 miesięcy leczenia pomalidomidem zaleca się regularne monitorowanie czynności wątroby, a później zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zakażenia

U pacjentów przyjmujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, którzy byli w przeszłości zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), rzadko zgłaszano reaktywację zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach prowadziło to do ostrej niewydolności wątroby, co skutkowało zakończeniem leczenia pomalidomidem. Przed rozpoczęciem leczenia pomalidomidem należy wykonać badanie w kierunku nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B. W przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem zakażenia HBV zaleca się konsultację z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Należy zachować środki ostrożności, jeśli pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest stosowany u pacjentów zakażonych w przeszłości HBV, w tym u pacjentów HBc dodatnich, ale HBsAg negatywnych. Tacy pacjenci powinni być poddani dokładnej obserwacji w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia HBV przez cały okres leczenia.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PWL)

W związku ze stosowaniem pomalidomidu zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, w tym również przypadki śmiertelne. PWL była zgłaszana od kilku miesięcy do kilku lat po rozpoczęciu leczenia pomalidomidem. Przypadki te zwykle zgłaszano u pacjentów przyjmujących jednocześnie deksametazon lub wcześniej leczonych inną chemioterapią immunosupresyjną. Lekarze powinni monitorować pacjentów w regularnych odstępach czasu, a także uwzględnić PWL w diagnostyce różnicowej u osób z nowymi lub nasilającymi się objawami neurologicznymi oraz objawami kognitywnymi lub behawioralnymi. Lekarze powinni również doradzić pacjentom, aby poinformowali oni swoich partnerów lub opiekunów o tym, że są w trakcie leczenia, ponieważ osoby trzecie mogą zauważyć objawy, których pacjent nie jest świadomy.

Ocena PWL powinna opierać się na badaniu neurologicznym, obrazowaniu mózgu metodą rezonansu magnetycznego i analizie płynu mózgowo-rdzeniowego pod kątem DNA wirusa JC (JCV) za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) lub biopsji mózgu z badaniem w kierunku JCV. Ujemny wynik badania PCR w kierunku JCV nie wyklucza PWL. Jeśli nie będzie możliwe postawienie innej diagnozy, mogą być uzasadnione dodatkowe badania kontrolne i oceny.

Jeśli zachodzi podejrzenie PWL, należy wstrzymać dalsze podawanie leku do momentu jej wykluczenia. Jeśli badanie potwierdza PWL, podawanie pomalidomidu musi zostać natychmiast przerwane.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód

Produkt leczniczy Pomalidomide Krka zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę, to

znaczy, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Izomalt

Produkt leczniczy Pomalidomide Krka zawiera izomalt. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ pomalidomidu na inne produkty lecznicze

Nie przewiduje się, aby pomalidomid podawany jednocześnie z substratami izoenzymów cytochromu P450 lub transporterów powodował istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne spowodowane hamowaniem bądź indukowaniem tych izoenzymów lub hamowaniem transporterów.

Prawdopodobieństwo wystąpienia takich interakcji, w tym możliwy wpływ pomalidomidu na farmakokinetykę złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie zostało ocenione klinicznie (patrz punkt 4.4 Teratogenność).

Wpływ innych produktów leczniczych na pomalidomid

Pomalidomid jest częściowo metabolizowany przez CYP1A2 i CYP3A4/5. Jest on również substratem dla glikoproteiny P. Jednoczesne podawanie pomalidomidu z ketokonazolem - silnym inhibitorem CYP3A4/5 i glikoproteiny P, lub karbamazepiną - silnym induktorem CYP3A4/5, nie miało istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na pomalidomid. Jednoczesne stosowanie fluwoksaminy - silnego inhibitora CYP1A2 z pomalidomidem w obecności ketokonazolu, zwiększało średnią ekspozycję na pomalidomid o 107% z 90% przedziałem ufności [91% do 124%] w porównaniu do stosowania pomalidomidu z ketokonazolem. W drugim badaniu, oceniającym wyłącznie wpływ inhibitora CYP1A2 na metabolizm, jednoczesne podawanie samej fluwoksaminy z pomalidomidem, zwiększało średnią ekspozycję na pomalidomid o 125% z 90% przedziałem ufności [98% do 157%] w porównaniu do podawania samego pomalidomidu. Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), należy zmniejszyć dawkę pomalidomidu o 50%.

Deksametazon

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek pomalidomidu do 4 mg z 20 mg do 40 mg deksametazonu (słabego do umiarkowanego induktora kilku izoenzymów CYP, w tym CYP3A), nie miało - w porównaniu do pomalidomidu w monoterapii - wpływu na farmakokinetykę pomalidomidu.

Wpływ deksametazonu na warfarynę nie jest znany. W trakcie leczenia zalecane jest ściśle monitorowanie stężenia warfaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety mogące zajść w ciążę / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Jeśli w trakcie leczenia pomalidomidem kobieta zajdzie w ciążę, leczenie musi zostać przerwane, a pacjentkę należy skierować do specjalisty doświadczonego w teratologii, w celu przeprowadzenia oceny i uzyskania odpowiedniej porady. Jeśli partnerka mężczyzny leczonego pomalidomidem zajdzie w ciążę, zaleca się skierowanie jej do lekarza specjalizującego się lub mającego doświadczenie w teratologii, w celu przeprowadzenia oceny i uzyskania porady. Pomalidomid jest obecny w spermie ludzkiej. W ramach środków ostrożności wszyscy pacjenci płci męskiej stosujący pomalidomid muszą używać prezerwatyw podczas całego okresu leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i przez 7 dni po zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w ciąży lub może zajść w ciążę i nie stosuje antykoncepcji (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Ciaża

Należy spodziewać się działania teratogennego pomalidomidu u ludzi. Pomalidomid jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet mogących zajść w ciążę, chyba że są spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pomalidomid przenika do mleka ludzkiego. Pomalidomid wykryto w mleku karmiących samic szczura, którym wcześniej go podano. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych pomalidomidu u karmionego piersią niemowlęcia, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy podawanie produktu leczniczego, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Stwierdzono, że pomalidomid ma negatywny wpływ na płodność, jak również wykazuje działanie teratogenne u zwierząt. Pomalidomid podany ciężarnym samicom królika przenikał przez łożysko i był obecny w krwi płodu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pomalidomid wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania pomalidomidu zgłaszano zmęczenie, obniżony poziom świadomości, splątanie i zawroty głowy. W przypadku wystąpienia tych objawów, pacjentów należy pouczyć, aby w trakcie leczenia pomalidomidem, nie prowadzili pojazdów, nie obsługiwali maszyn lub nie wykonywali żadnych niebezpiecznych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

Najczęściej zgłaszanymi zaburzeniami krwi i układu chłonnego były neutropenia (54,0%), trombocytopenia (39,9%) i niedokrwistość (32,0%). Do innych najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: neuropatia obwodowa czuciowa (48,2%), zmęczenie (38,8%), biegunka (38,1%), zaparcia (38,1%) i obrzęk obwodowy (36,3%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. były zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym neutropenia (47,1%), trombocytopenia (28,1%) i niedokrwistość (15,1%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było zapalenie płuc (12,2%). Do innych zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych należały: gorączka (4,3%), zakażenie dolnych dróg oddechowych (3,6%), grypa (3,6%), zatorowość płucna (3,2%), migotanie przedsionków (3,2%) i ostra niewydolność nerek (2,9%).

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

Najczęściej zgłaszanymi w badaniach klinicznych działaniami niepożądanymi były zaburzenia krwi oraz układu chłonnego, w tym niedokrwistość (45,7%), neutropenia (45,3%) oraz trombocytopenia (27%); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym zmęczenie (28,3%), gorączka (21%), obrzęk obwodowy (13%); zakażenia i zarażenia pasożytnicze, w tym zapalenie płuc (10,7%). Działania niepożądane dotyczące neuropatii obwodowej zgłoszono u 12,3% pacjentów, natomiast żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej – u 3,3% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym neutropenia (41,7%), niedokrwistość (27%) i trombocytopenia (20,7%); zakażenia i zarażenia pasożytnicze, w tym zapalenie płuc (9%); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym zmęczenie (4,7%), gorączka (3%) oraz obrzęk obwodowy (1,3%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było zapalenie płuc (9,3%). Inne zgłaszane ciężkie działania niepożądane obejmowały gorączkę neutropeniczną (4,0%), neutropenię (2,0%), trombocytopenię (1,7%) oraz zdarzenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (1,7%).

Działania niepożądane występowały częściej w trakcie pierwszych 2 cykli leczenia pomalidomidem.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem oraz na podstawie obserwacji po wprowadzeniu do obrotu wymieniono w Tabeli 7, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania wszystkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia.

Częstość działań niepożądanych zdefiniowano zgodnie z aktualnymi wytycznymi jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 7. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Skojarzone leczenie	Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem		Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem	
Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3.–4. stopnia	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3.–4. stopnia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zapalenie płuc	Bardzo często	Bardzo często	-	-
Zapalenie płuc (zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze, w tym zakażenia oportunistyczne)	-	-	Bardzo często	Często
Zapalenie oskrzeli	Bardzo często	Często	Często	Niezbyt często
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często	Często	Często	Często
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często	-	-	-
Posocznica	Często	Często	-	-
Wstrząs septyczny	Często	Często	-	-
Posocznica neutropeniczna	-	-	Często	Często
Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>	Często	Często	-	-
Bronchopneumonia	-	-	Często	Często
Zakażenie dróg oddechowych	Często	Często	Często	Często
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	Często	Często	-	-
Zakażenie płuc	Często	Niezbyt często	-	-
Grypa	Bardzo często	Często	-	-

Zapalenie oskrzelików	Często	Często	-	-
Zakażenie dróg moczowych	Bardzo często	Często	-	-
Zapalenie nosogardzieli	-	-	Często	-
Półpasiec	-	-	Często	Niezbyt często
Reaktywacja zapalenia wątroby typu B	-	-	Częstość nieznana*	Częstość nieznana*
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
Rak podstawnokomórkowy	Często	Niezbyt często	-	-
Rak podstawnokomórkowy skóry	-	-	Niezbyt często	Niezbyt często
Rak płaskonabłonkowy skóry	-	-	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Neutropenia	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Trombocytopenia	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Leukopenia	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Niedokrwistość	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Gorączka neutropeniczna	Często	Często	Często	Często
Limfopenia	Często	Często	-	-
Pancytopenia	-	-	Często*	Często*
Zaburzenia układu immunologicznego				
Obrzęk naczynioruchowy	-	-	Często*	Niezbyt często*
Pokrzywka	-	-	Często*	Niezbyt często*
Reakcja anafilaktyczna	Częstość nieznana*	Częstość nieznana*	-	-
Odrzucenie przeszczepu narządu miąższowego	Częstość nieznana*	-	-	-
Zaburzenia endokrynologiczne				
Niedoczynność tarczycy	Niezbyt często*	-	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Hipokaliemia	Bardzo często	Często	-	-
Hiperglikemia	Bardzo często	Często	-	-
Hipomagnezemia	Często	Często	-	-
Hipokalcemia	Często	Często	-	-
Hipofosfatemia	Często	Często	-	-

Hiperkaliemia	Często	Często	Często	Często
Hiperkalcemia	Często	Często	-	-
Hiponatremia	-	-	Często	Często
Zmniejszony apetyt	-	-	Bardzo często	Niezbyt często
Hiperurykemia	-	-	Często*	Często*
Zespół rozpadu guza	-	-	Niezbyt często*	Niezbyt często*
Zaburzenia psychiczne				
Bezsenność	Bardzo często	Często	-	-
Depresja	Często	Często	-	-
Stan splątania	-	-	Często	Często
Zaburzenia układu nerwowego				
Neuropatia obwodowa czuciowa	Bardzo często	Często	Często	Niezbyt często
Zawroty głowy	Bardzo często	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Drżenie	Bardzo często	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Omdlenie	Często	Często	-	-
Neuropatia obwodowa czuciowo-ruchowa	Często	Często	-	-
Paraestezje	Często	-	-	-
Zaburzenia smaku	Często	-	-	-
Zmniejszony poziom świadomości	-	-	Często	Często
Krwotok wewnątrzczaszkowy	-	-	Często*	Niezbyt często*
Udar mózgu	-	-	Niezbyt często*	Niezbyt często*
Zaburzenia oka				
Zaćma	Często	Często	-	-
Zaburzenia ucha i błędnika				
Zawroty głowy	-	-	Często	Często
Zaburzenia serca				
Migotanie przedsionków	Bardzo często	Często	Często*	Często*
Niewydolność serca	-	-	Często*	Często*
Zawał mięśnia sercowego	-	-	Często*	Niezbyt często*

Zaburzenia naczyniowe				
Zakrzepica żył głębokich	Często	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Niedociśnienie tętnicze	Często	Często	-	-
Nadciśnienie tętnicze	Często	Często	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Duszność	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Kaszel	Bardzo często	-	Bardzo często	Niezbyt często
Zatorowość płucna	Często	Często	Często	Niezbyt często
Krwawienie z nosa	-	-	Często*	Niezbyt często*
Śródmiąższowa choroba płuc	-	-	Często*	Niezbyt często*
Zaburzenia żołądka i jelit				
Biegunka	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Wymioty	Bardzo często	Często	Często	Często
Nudności	Bardzo często	Niezbyt często	Bardzo często	Niezbyt często
Zaparcia	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Ból brzucha	Bardzo często	Często	-	-
Ból nadbrzusza	Często	Niezbyt często	-	-
Zapalenie jamy ustnej	Często	Niezbyt często	-	-
Suchość w jamie ustnej	Często	-	-	-
Wzdęcie jamy brzusznej	Często	Niezbyt często	-	-
Krwawienie z przewodu pokarmowego	-	-	Często	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Hiperbilirubinemia	-	-	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie wątroby	-	-	Niezbyt często*	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Wysypka	Bardzo często	Często	Często	Często
Świąd	-	-	Często	-
Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi	-	-	Częstość nieznana*	Częstość nieznana*
Toksyczna rozplywna	-	-	Częstość	Częstość

martwica naskórka			nieznana*	nieznana*
Zespół Stevensa-Johnsona	-	-	Częstość nieznana*	Częstość nieznana*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Oslabienie mięśni	Bardzo często	Często	-	-
Ból pleców	Bardzo często	Często	-	-
Ból kości	Często	Niezbyt często	Bardzo często	Często
Kurcze mięśni	Bardzo często	-	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Ostre uszkodzenie nerek	Często	Często	-	-
Przewlekłe uszkodzenie nerek	Często	Często	-	-
Zatrzymanie moczu	Często	Często	Często	Niezbyt często
Zaburzenie czynności nerek	-	-	Często	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
Ból w obrębie miednicy			Często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Zmęczenie	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Gorączka	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Obrzęk obwodowy	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego	Często	Często	-	-
Obrzęk	Często	Często	-	-
Badania				
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Często	Często	Często	Często
Zmniejszenie masy ciała	Często	Często	-	-
Zmniejszona liczba neutrofili	-	-	Często	Często
Zmniejszona liczba białych krwinek	-	-	Często	Często
Zmniejszona liczba płytek krwi	-	-	Często	Często
Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi	-	-	Często*	Niezbyt często*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Upadek	Często	Często	-	-

* Zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Dane dotyczące częstości występowania pochodzą z badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Pom+Btz+Dex) lub w skojarzeniu z deksametazonem (Pom+Dex).

Teratogenność

Pomalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Stwierdzono, że pomalidomid po podaniu w okresie głównej organogenezy, działa teratogennie zarówno u szczurów jak i u królików (patrz punkty 4.6 i 5.3). W przypadku stosowania pomalidomidu w okresie ciąży można spodziewać się wystąpienia działania teratogennego pomalidomidu u ludzi (patrz punkt 4.4).

Neutropenia i trombocytopenia

Neutropenia wystąpiła u maksymalnie 54,0% pacjentów (Pom+Btz+Dex) (47,1% (Pom+Btz+Dex) stopnia 3 lub 4). Neutropenia doprowadziła do zakończenia leczenia pomalidomidem u 0,7% pacjentów i rzadko była ciężka.

Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 3,2% pacjentów (Pom+Btz+Dex) i 6,7% pacjentów (Pom+Dex), a jej nasilenie było ciężkie u 1,8% pacjentów (Pom+Btz+Dex) i 4,0% pacjentów (Pom+Dex) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Trombocytopenia wystąpiła u 39,9% pacjentów (Pom+Btz+Dex) i 27,0% pacjentów (Pom+Dex). Trombocytopenia stopnia 3. lub 4. wystąpiła u 28,1% pacjentów (Pom+Btz+Dex) i 20,7% pacjentów (Pom+Dex), prowadziła do zakończenia leczenia pomalidomidem u 0,7% pacjentów (Pom+Btz+Dex) i 0,7% pacjentów (Pom+Dex) i była ciężka u 0,7% pacjentów (Pom+Btz+Dex) i 1,7% pacjentów (Pom+Dex) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Neutropenia i trombocytopenia występowały częściej podczas pierwszych 2 cykli leczenia pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub z deksametazonem.

Zakażenie

Zakażenia były najczęstszymi niehematologicznymi objawami toksyczności.

Zakażenie wystąpiło u 83,1% pacjentów (Pom+Btz+Dex) i 55,0% pacjentów (Pom+Dex) (stopnia 3. lub 4. u 34,9% (Pom+Btz+Dex) i 24,0% (Pom+Dex)). Zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie płuc były najczęściej występującymi zakażeniami. Zakażenia ze skutkiem śmiertelnym (5. stopnia) wystąpiły u 4,0% pacjentów (Pom+Btz+Dex) i 2,7% pacjentów (Pom+Dex). Zakażenia doprowadziły do zakończenia leczenia pomalidomidem u 3,6% pacjentów (Pom+Btz+Dex) i 2,0% pacjentów (Pom+Dex).

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Wszystkim pacjentom uczestniczącym w badaniach klinicznych obowiązkowo podawano zapobiegawczo kwas acetylosalicylowy (lub inne przeciwzakrzepowe produkty lecznicze u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka). Zaleca się leczenie przeciwzakrzepowe, o ile nie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.4).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) wystąpiła u 12,2% (Pom+Btz+Dex) i 3,3% (Pom+Dex) pacjentów (stopnia 3. lub 4. u 5,8% (Pom+Btz+Dex) i 1,3% (Pom+Dex)). ŻChZZ określono jako ciężką u 4,7% (Pom+Btz+Dex) i 1,7% (Pom+Dex) pacjentów. Nie zgłoszono żadnych działań ze skutkiem śmiertelnym, a wystąpienie ŻChZZ wiązało się z zakończeniem leczenia pomalidomidem u maksymalnie 2,2% (Pom+Btz+Dex) pacjentów.

Neuropatia obwodowa - pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

Pacjentów z aktualnie trwającą neuropatią obwodową stopnia ≥ 2 , z występowaniem bólu w ciągu 14 dni poprzedzających randomizację wykluczono z badań klinicznych. Neuropatia obwodowa wystąpiła u 55,4% pacjentów (stopnia 3. u 10,8%; stopnia 4. u 0,7%). Częstość występowania skorygowana względem ekspozycji była porównywalna we wszystkich leczonych grupach. W przybliżeniu u 30% pacjentów doświadczających neuropatii obwodowej stwierdzono na początku badania występowanie neuropatii w wywiadzie. Neuropatia obwodowa doprowadziła do zakończenia leczenia bortezomibem u około 14,4% pacjentów, pomalidomidem u 1,8% i deksametazonem u 1,8% w grupie pacjentów otrzymujących Pom+Btz+Dex i 8,9% w grupie pacjentów otrzymujących Btz+Dex.

Neuropatia obwodowa - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

Pacjentów z aktualnie trwającą neuropatią obwodową stopnia ≥ 2 , wykluczono z badań klinicznych. Neuropatia obwodowa wystąpiła u 12,3% pacjentów (stopnia 3. lub 4. u 1,0%). Żaden z przypadków neuropatii obwodowej nie został uznany za ciężki, a neuropatia obwodowa doprowadziła do zakończenia leczenia u 0,3% pacjentów (patrz punkt 4.4).

Krwawienia

Zgłaszano występowanie zaburzeń krwotocznych u pacjentów stosujących pomalidomid, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zwiększających skłonność do krwawień. Zdarzenia krwotoczne obejmowały krwawienie z nosa, krwotok wewnątrzczaszkowy oraz krwawienie z przewodu pokarmowego.

Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne

W związku ze stosowaniem pomalidomidu zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej oraz ciężkich reakcji skórnych, w tym SJS, TEN oraz DRESS. U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka związana z lenalidomidem lub talidomidem, nie należy stosować pomalidomidu (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów pediatrycznych (w wieku od 4 do 18 lat), u których doszło do nawrotu albo progresji guza mózgu, były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu u pacjentów dorosłych (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach, w których pomalidomid podawano w dawce pojedynczej 50 mg zdrowym ochotnikom nie zgłaszano ciężkich działań niepożądanych w związku z przedawkowaniem. W badaniach, w których podawano dawki do 10 mg w dawce wielokrotnej raz na dobę pacjentom ze szpiczakiem mnogim, nie zgłaszano ciężkich działań niepożądanych w związku z przedawkowaniem. Toksycznością ograniczającą dawkę była mielosupresja. Badania wykazały, że pomalidomid był usuwany przez hemodializę.

W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, kod ATC:

Mechanizm działania

Pomalidomid wykazuje bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe na szpiczaka, działanie immunomodulujące oraz hamuje wzrost szpiczaka mnogiego poprzez zahamowanie wzrostu guza. Pomalidomid hamuje w szczególności proliferację i indukuje apoptozę nowotworowych komórek hematopoetycznych. Ponadto, pomalidomid hamuje proliferację linii komórkowych szpiczaka mnogiego opornych na lenalidomid i wykazuje działanie synergistyczne z deksametazonem w indukowaniu apoptozy komórek guza, zarówno na linii komórkowej wrażliwej na lenalidomid, jak i na linii komórkowej odpornej na lenalidomid. Pomalidomid zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek NK (*Natural Killer*) oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty. Pomalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna.

Pomalidomid wiąże się bezpośrednio z białkiem o nazwie cereblon (CRBN), stanowiącym część kompleksu ligazy E3, w skład którego wchodzi białko wiążące uszkodzony kwas dezoksyrybonukleinowy (DNA) 1 (ang. *Deoxyribonucleic acid Damage-Binding protein 1*, DDB1), kulina 4 (ang. *Cullin 4*, CUL4) oraz regulator kulin-1 (Roc1), i może hamować autoubikwitinację białka CRBN w kompleksie. Ligazy ubikwitinowe E3 odpowiadają za poliubikwitinację różnorodnych białek substratowych, co może częściowo wyjaśniać plejotropowe efekty komórkowe obserwowane w przypadku leczenia pomalidomidem.

W obecności pomalidomidu w warunkach *in vitro* białka substratowe Aiolos i Ikaros są przeznaczane do ubikwitinacji i w konsekwencji degradacji, co prowadzi do bezpośrednich działań cytotoksycznych i immunomodulacyjnych. W warunkach *in vivo* leczenie pomalidomidem prowadziło do zmniejszenia stężenia białka Ikaros u pacjentów z nawrotowym, opornym na lenalidomid szpiczakiem mnogim.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w małej dawce (Pom + Btz + LD-Dex) porównywano z bortezomibem i deksametazonem w małej dawce (Btz + LD-Dex) w wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym fazy III (badanie CC-4047-MM-007) u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczonych uprzednio co najmniej jednym schematem leczenia obejmującym lenalidomid, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu ostatniego leczenia. W sumie 559 pacjentów zostało włączonych do badania i poddanych randomizacji: 281 w grupie Pom + Btz + LD-Dex i 278 w grupie Btz + LD-Dex. Mężczyźni stanowili 54% pacjentów, a mediana wieku całej populacji wynosiła 68 lat (min; max: 27; 89 lat). W przybliżeniu 70% pacjentów było opornych na lenalidomid (71,2% w grupie Pom + Btz + LD-Dex, 68,7% w grupie Btz + LD-Dex). W przybliżeniu u 40% pacjentów występował pierwszy nawrót, a około 73% pacjentów otrzymywało bortezomib jako uprzednie leczenie.

Pacjentom w grupie Pom + Btz + LD-Dex podawano doustnie 4 mg pomalidomidu od 1 do 14 dnia każdego 21-dniowego cyklu. Bortezomib (1,3 mg/m² powierzchni ciała/ dawkę) podawano pacjentom w obu grupach badanych w dniach 1, 4, 8 i 11 każdego 21-dniowego cyklu w cyklach od 1 do 8 oraz w dniach 1 i 8 każdego 21-dniowego cyklu począwszy od cyklu 9. Deksametazon w małej dawce (20 mg/dobę [osoby w wieku $\leq$ 75 lat] lub 10 mg/dobę [osoby w wieku $>$ 75 lat]) podawano pacjentom w obu grupach badanych w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 każdego 21-dniowego cyklu w cyklach od 1 do 8 oraz w dniach 1, 2, 8 i 9 każdego 21-dniowego cyklu począwszy od cyklu 9. Zależnie od potrzeb zmniejszano dawkę i czasowo przerywano lub zatrzymywano leczenie w celu opanowania objawów toksyczności (patrz punkt 4.2).

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji (ang. *Progression Free Survival*, PFS) według kryteriów IMWG (*International Myeloma Working Group*) określany przez niezależną komisję oceniającą odpowiedź na leczenie (ang. *Independent Response*

Adjudication Committee, IRAC) w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention to Treat*, ITT). Po okresie obserwacji o medianie równej 15,9 miesiąca mediana PFS wynosiła 11,20 miesiąca (95% CI: 9,66; 13,73) w grupie Pom + Btz + LD-Dex. W grupie Btz + LD-Dex mediana PFS wynosiła 7,1 miesiąca (95% CI: 5,88; 8,48).

Podsumowanie ogólnych danych dotyczących skuteczności przedstawiono w Tabeli 8 dla 26 października 2017 r. jako daty zakończenia zbierania danych. Krzywą Kaplana-Meiera dla PFS w populacji ITT przedstawiono na Rysunku 1.

Tabela 8. Podsumowanie ogólnych danych dotyczących skuteczności

	Pom + Btz + LD-Dex (N = 281)	Btz + LD-Dex (N = 278)
PFS (miesiące)		
Mediana ^a czasu (95% CI) ^b	11,20 (9,66; 13,73)	7,10 (5,88; 8,48)
HR ^c (95% CI), wartość p ^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 , wartość p ^f	5,02 (3,35; 7,52), < 0,001	
DoR (miesiące)		
Mediana ^a czasu (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 = przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); CR = odpowiedź całkowita (ang. *Complete Response*); DoR = czas trwania odpowiedzi (ang. *Duration of Response*); HR = współczynnik ryzyka (ang. *Hazard Ratio*); LD-Dex = deksametazon w małej dawce (ang. *Low-Dose Dexamethasone*); OR = iloraz szans (ang. *Odds Ratio*); ORR = ogólny odsetek odpowiedzi (ang. *Overall Response Rate*); PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *Progression Free Survival*); POM = pomalidomid; PR = odpowiedź częściowa (ang. *Partial Response*); sCR = rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. *stringent Complete Response*); VGPR = bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *Very Good Partial Response*).

^a Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera.

^b 95% CI dla mediany.

^c W oparciu o model proporcjonalnego ryzyka Coxa.

^d Wartość p w oparciu o stratyfikowany test log-rank.

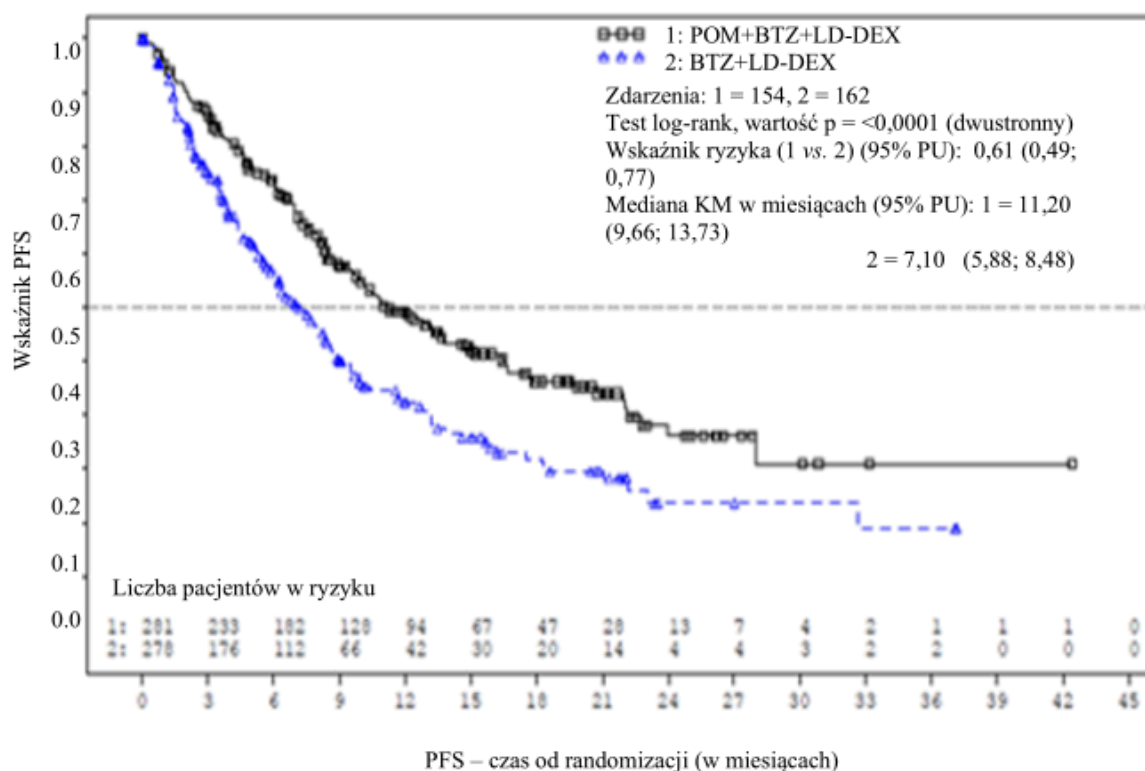
^e Iloraz szans dotyczy stosunku Pom + Btz + LD-Dex:Btz + LD-Dex.

^f Wartość p w oparciu o test CMH, stratyfikowany według wieku (≤ 75 lub > 75 lat), liczby uprzednio stosowanych schematów leczenia przeciwnowotworowego (1 lub > 1) oraz stężenia beta-2-mikroglobuliny w czasie badań przesiewowych ($< 3,5$ mg/l lub $\geq 3,5$ mg/l; $\leq 5,5$ mg/l lub $> 5,5$ mg/l).

Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 8,8 miesiąca (12 cykli leczenia) w grupie Pom + Btz + LD-Dex i 4,9 miesiąca (7 cykli leczenia) w grupie Btz + LD-Dex.

Przewaga w zakresie PFS była wyraźniejsza u pacjentów, którzy uprzednio otrzymywali tylko jeden rzut leczenia. U pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio 1 rzut leczenia przeciwnowotworowego mediana PFS wynosiła 20,73 miesiąca (95% CI: 15,11; 27,99) w grupie Pom + Btz + LD-Dex oraz 11,63 miesiąca (95% CI: 7,52; 15,74) w grupie Btz + LD-Dex. Zaobserwowano zmniejszenie ryzyka o 46% w przypadku schematu leczenia Pom + Btz + LD-Dex (HR = 0,54, 95% CI: 0,36; 0,82).

Rysunek 1. Czas wolny od progresji na podstawie oceny odpowiedzi na leczenie przeprowadzonej przez IRAC w oparciu o kryteria IMWG (stratyfikowany test log-rank) (populacja ITT).



Zakończenie zbierania danych: 26 października 2017 r.

Na podstawie wyników analizy końcowej przeżywalności ogółem (ang. *Overall Survival*, OS) z datą zakończenia zbierania danych 13 maja 2022 r. (mediana czasu obserwacji 64,5 miesiąca), mediana OS estymowana metodą Kaplana-Meiera wyniosła 35,6 miesiąca w grupie Pom + Btz + LD-Dex i 31,6 miesiąca w grupie Btz + LD-Dex (HR = 0,94, 95% CI: -0,77; 1,15) przy ogólnej częstości występowania zdarzeń 70,0%. Analiza końcowa OS nie była skorygowana pod względem kolejnych otrzymywanych terapii.

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem oceniono w wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym fazy III (badanie CC-4047-MM-003), w którym porównywano leczenie pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w małej dawce (Pom+LD-Dex) do leczenia dużymi dawkami samego deksametazonu (HD-Dex) u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, leczonych uprzednio co najmniej dwoma schematami leczenia obejmującymi lenalidomid i bortezomib, z progresją choroby w ostatnim leczeniu. Do badania włączono w sumie 455 pacjentów: 302 do grupy Pom+LD-Dex i 153 do grupy HD-Dex. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (59%) rasy kaukaskiej (79%); mediana wieku dla całkowitej populacji wynosiła 64 lata (min; max: 35; 87 lat).

Pacjentom w grupie Pom+LD-Dex podawano doustnie 4 mg pomalidomidu w dniach 1 do 21 dnia każdego 28-dniowego cyklu. W grupie LD-Dex (40 mg) podawano raz na dobę w dniach 1, 8, i 22 z 28-dniowego cyklu. W przypadku grupy HD-Dex, deksametazon (40 mg) podawano raz na dobę w dniach 1 do 4, 9 do 12 i od 17 do 20 dnia 28-dniowego cyklu. Pacjenci w wieku > 75 lat rozpoczynali leczenie od dawki deksametazonu 20 mg. Leczenie kontynuowano do wystąpienia u pacjentów progresji choroby.

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji choroby według kryteriów IMWG (*International Myeloma Working Group*). W populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention to Treat*, ITT), mediana czasu PFS określana przez niezależną komisję oceniającą odpowiedź na leczenie (ang. *Independent Response Adjudication Committee*, IRAC) na podstawie kryteriów IMWG wynosiła 15,7 tygodnia (95% CI: 13,0; 20,1)

w grupie Pom + LD-Dex; szacunkowy 26-tygodniowy współczynnik czasu wolnego od zdarzenia wyniósł 35,99% ($\pm 3,46\%$). W grupie HD-Dex mediana czasu PFS wyniosła 8 tygodni (95% CI: 7,0; 9,0); szacunkowy 26-tygodniowy wskaźnik czasu przeżycia wolnego od zdarzenia wyniósł 12,15% ($\pm 3,63\%$).

Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) oceniano w kilku odpowiednich podgrupach wg: płci, rasy, sprawności według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), czynników stratyfikacji (wieku, chorób w populacji, uprzednich terapii przeciw szpiczakowi [2, > 2]), wybranych parametrów o znaczeniu prognostycznym (początkowego stężenia beta-2-mikroglobuliny, początkowych stężeń albuminy, początkowego zaburzenia czynności nerek oraz ryzyka cytogenetycznego) oraz ekspozycji i oporności na wcześniejsze terapie przeciw szpiczakowi. Niezależnie od ocenianej grupy PFS był zasadniczo spójny z PFS obserwowanym w populacji ITT, w obu leczonych grupach.

Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w populacji ITT jest podsumowany w Tabeli 9. Krzywą Kaplana-Meiera dla PFS w populacji ITT przedstawiono na Rysunku 2.

Tabela 9. Czas przeżycia wolny od progresji na podstawie przeglądu przez IRAC w oparciu o kryteria IMWG (stratyfikowany test log-rank) (populacja ITT)

	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Ucięty, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Progresja/zgon, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Czas przeżycia wolny od progresji (tygodnie)		
Mediana ^a	15,7	8,0
Dwustronny 95% CI ^b	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Współczynnik ryzyka (Pom+LD-Dex:HD-Dex) dwustronny 95% CI ^c	0,45 [0,35; 0,59]	
Test log-rank dwustronny, wartość p ^d	< 0,001	

Uwaga: CI = przedział ufności (*Confidence interval*); IRAC = niezależna komisja oceniająca odpowiedź na leczenie (*Independent Review Adjudication Committee*); NE = niepodlegające estymacji (*Not Estimable*).

^a Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera

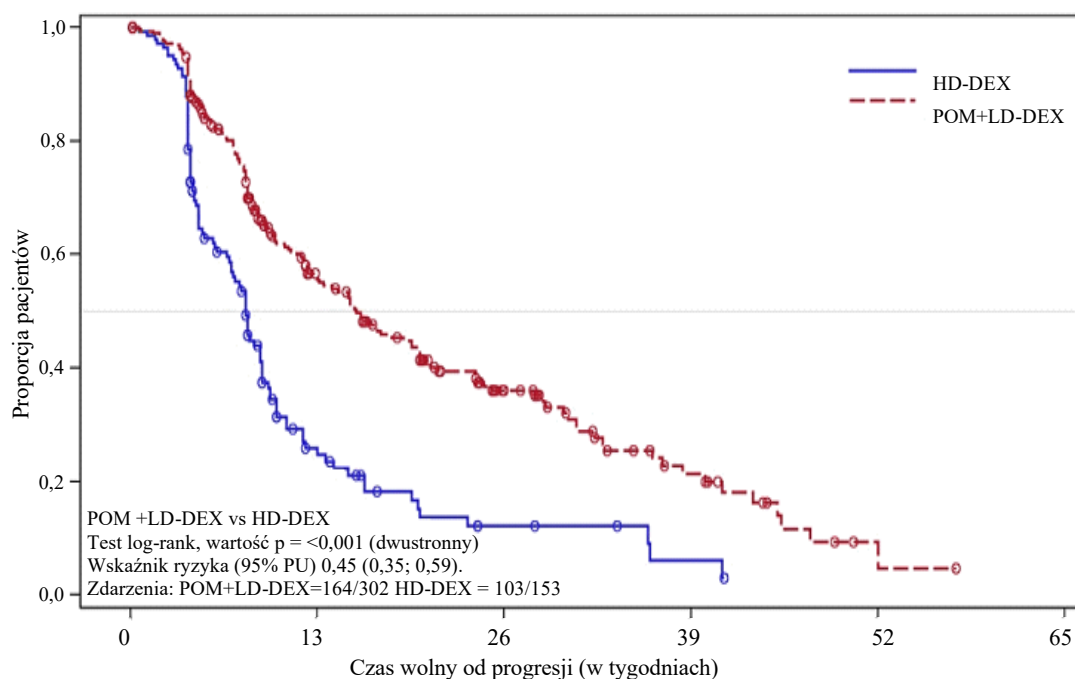
^b 95% przedział ufności dla mediany czasu przeżycia wolnego od progresji.

^c W oparciu o model proporcjonalnego ryzyka Coxa porównujący funkcje ryzyka związane z grupami leczenia, stratyfikowanymi ze względu na wiek (≤ 75 vs > 75), chorej populacji (oporni na lenalidomid i bortezomib vs nieoporni na obie substancje czynne), liczby uprzednich terapii przeciw szpiczakowi (= 2 vs > 2).

^d p - wartość w oparciu o stratyfikowany test log-rank z tymi samymi stratyfikującymi czynnikami, jak w modelu Coxa powyżej

Zakończenie zbierania danych: 7 września 2012

Rysunek 2. Czas wolny od progresji na podstawie przeglądu przez IRAC odpowiedzi na leczenie w oparciu o kryteria IMWG (stratyfikowany test log-rank) (populacja ITT)



Zakończenie zbierania danych: 7 września 2012

Przeżywalność ogółem (ang. *Overall Survival*, OS) była podstawowym drugorzędowym punktem końcowym. Całkowita liczba 226 (74,8%) pacjentów w grupie Pom + LD-Dex i 95 (62,1%) pacjentów w grupie HD-Dex pozostawała przy życiu w chwili zakończenia zbierania danych (7 września 2012). Mediana czasu OS na podstawie estymacji Kaplana-Meiera nie została osiągnięta dla Pom + LD-Dex, ale oczekuje się, że powinna wynieść co najmniej 48 tygodni, co się mieści w dolnej granicy 95% CI. Mediana czasu OS w grupie HD-Dex wyniosła 34 tygodnie (95% CI: 23,4; 39,9). Roczny wskaźnik czasu wolnego od zdarzeń wyniósł 52,6% ($\pm 7,72\%$) w grupie Pom + LD-Dex i 28,4 ($\pm 7,51\%$) w grupie HD-Dex. Różnica pomiędzy OS w obu leczonych grupach była znacząca statystycznie ($p < 0,001$).

Przeżywalność ogółem (OS) populacji ITT jest podsumowana w Tabeli 10. Krzywą Kaplana-Meiera dla OS w populacji ITT przedstawiono na Rysunku 3.

Na podstawie wyników punktów końcowych PFS i OS, ustanowiony dla tego badania Komitet Monitorowania Danych zalecił, aby po zakończeniu badania pacjenci z grupy HD-Dex przeszli do grupy Pom + LD-Dex.

Tabela 10. Przeżywalność ogółem (OS): Populacja ITT

	Dane statystyczne	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Ucięty	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Zakończony zgonem	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Czas przeżycia (tygodnie)	Mediana ^a	NE	34,0
	Dwustronny 95% CI ^b	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Współczynnik ryzyka (Pom+LD-DEX:HD-Dex) [Dwustronny 95% CI ^c]		0,53 [0,37; 0,74]	
Test log-rank dwustronny, wartość p ^d		< 0,001	

Uwaga: CI = przedział ufności (Confidence Interval); IRAC (Independent Review Adjudication Committee); NE = niepodlegające estymacji (Not Estimable).

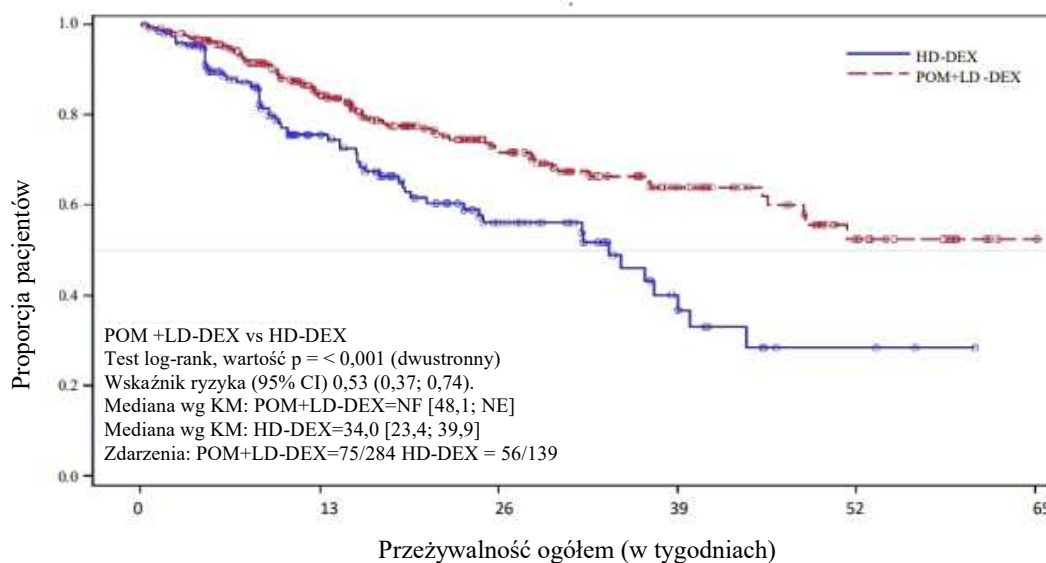
^a Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera

^b 95% przedział ufności dla mediany przeżywalności ogółem.

^c W oparciu o model proporcjonalnego ryzyka Coxa porównujący funkcje ryzyk związane z grupami leczenia

^d p - wartość w oparciu o niestratyfikowany test log-rank

Zakończenie zbierania danych: 7 września 2012

Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżywalności ogółem (populacja ITT)

Zakończenie zbierania danych: 7 września 2012

Dzieci i młodzież

W prowadzonym metodą otwartej próby w jednej grupie badaniu fazy I, obejmującym zwiększanie dawki, ustalono, że maksymalna dawka tolerowana (ang. *maximum tolerated dose*, MTD) lub zalecana dawka do stosowania w fazie II (ang. *recommended Phase2 dose*, RP2D) pomalidomidu u pacjentów pediatrycznych wynosi 2,6 mg/m² pc./dobę w podaniu doustnym od Dnia 1. do Dnia 21. w ramach powtarzającego się 28-dniowego cyklu.

Nie wykazano skuteczności w wielośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby, w grupach równoległych, badaniu fazy II, obejmującym 52 pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 do 18 lat leczonych z zastosowaniem pomalidomidu, u których doszło do nawrotu albo progresji glejaka o wysokim stopniu złośliwości, rdzeniaka zarodkowego, wyściółczaka albo rozlanego glejaka pnia mózgu (ang. *diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG) pierwotnie zlokalizowanego w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

W badaniu fazy II, u dwóch pacjentów z grupy uczestników z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (N=19) wystąpiła odpowiedź zgodna z definicją w protokole; u jednego z tych pacjentów wystąpiła odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR), a u drugiego doszło do długotrwałej stabilizacji choroby (ang. *stable disease*, SD), czego rezultatem był wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response*, OR) i długoterminowej stabilizacji choroby wynoszący 10,5% (95% przedział ufności: 1,3; 33,1). U jednego pacjenta z grupy z wyściółczakiem (N=9) doszło do długotrwałej stabilizacji choroby, czego rezultatem był wskaźnik obiektywnej odpowiedzi i długoterminowej stabilizacji choroby wynoszący 11,1% (95% przedział ufności: 0,3; 48,2). U żadnego z pacjentów należących do grup uczestników z rozlanym glejakiem pnia mózgu (DIPG) (N=9) albo rdzeniakiem zarodkowym (N=9) kwalifikujących się do oceny, nie zaobserwowano potwierdzonej odpowiedzi obiektywnej ani długotrwałej stabilizacji choroby. W żadnej z czterech grup równoległych ocenianych w tym badaniu fazy II nie osiągnięto głównego punktu końcowego dotyczącego wskaźnika odpowiedzi obiektywnej ani długoterminowej stabilizacji choroby. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu u pacjentów pediatrycznych był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa u osób dorosłych. Parametry farmakokinetyczne (PK) oceniono w ramach zintegrowanej analizy farmakokinetycznej badań fazy I i II i stwierdzono, że nie występują istotne różnice względem tych zaobserwowanych u pacjentów dorosłych (patrz punkt 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pomalidomid wchłania się co najmniej w 73% osiągając maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) po 2 do 3 godzinach po doustnym podaniu pojedynczej dawki. Ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) na pomalidomid zwiększa się w przybliżeniu liniowo i proporcjonalnie do dawki. Po podaniu pomalidomidu w wielokrotnych dawkach, współczynnik kumulacji pomalidomidu wynosi 27% do 31% dla AUC.

Posiłki o dużej zawartości tłuszczu lub posiłki wysokokaloryczne podawane jednocześnie z pomalidomidem zmniejszają jego wchłanianie, co powoduje zmniejszenie średniej wartości C_{max} leku w osoczu o około 27%, ma jednak minimalny wpływ na całkowitą absorpcję, dla której średnia wartość powierzchni pola pod krzywą (AUC) ulega obniżeniu o 8%. W związku z tym, pomalidomid może być podawany z jedzeniem lub bez jedzenia.

Dystrybucja

Pozorna objętości dystrybucji (V_d/F) pomalidomidu w stanie stacjonarnym wynosi od 62 do 138 l. Po 4 dniach podawania pomalidomidu w dawce 2 mg raz na dobę, jest on dystrybuowany do nasienia zdrowych osób, osiągając po 4 godzinach od podania dawki (przybliżone T_{max}) stężenie stanowiące około 67% jego stężenia w osoczu. Enancjomery pomalidomidu wiążą się *in vitro* z białkami osocza ludzkiego w zakresie od 12% do 44%, niezależnie od stężenia.

Metabolizm

Pomalidomid jest głównym składnikiem w krążeniu (około 70% radioaktywności w osoczu) *in vivo* u zdrowych osób, które otrzymały pojedynczą dawkę doustną [^{14}C] pomalidomidu (2 mg). W osoczu nie występowały metabolity, których radioaktywność byłaby > 10% w stosunku do wyjściowej lub całkowitej radioaktywności osocza.

Dominującymi szlakami metabolicznymi wydalanej radioaktywności są hydroksylacja z następującą glukuronidacją lub hydroliza. W badaniach *in vitro*, zidentyfikowano CYP1A2 i CYP3A4 jako podstawowe izoenzymy biorące udział w hydroksylacji pomalidomidu za pośrednictwem cytochromu P450 (CYP), dodatkowo z niewielkim udziałem CYP2C19 i CYP2D6. Pomalidomid *in vitro* jest również substratem glikoproteiny P (P-gp). Jednoczesne podawanie pomalidomidu z ketokonazolem - silnym inhibitorem CYP3A4/5 i glikoproteiny P, lub karbamazepiną - silnym induktorem CYP3A4/5, nie miało istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na pomalidomid. Jednoczesne stosowanie fluwoksaminy - silnego inhibitora CYP1A2 z pomalidomidem w obecności ketokonazolu, zwiększało

średnią ekspozycję na pomalidomid o 107% z 90% przedziałem ufności [91% do 124%], w porównaniu do stosowania pomalidomidu z ketokonazolem. W drugim badaniu, oceniającym wyłącznie wpływ inhibitora CYP1A2 na metabolizm, jednoczesne podawanie samej fluwoksaminy z pomalidomidem, zwiększało średnią ekspozycję na pomalidomid o 125% z 90% przedziałem ufności [98% do 157%] w porównaniu do podawania samego pomalidomidu. Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), należy zmniejszyć dawkę pomalidomidu o 50%. Podawanie pomalidomidu palaczom tytoniu, o którym wiadomo, że indukuje izoformę CYP1A2, nie miało istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na pomalidomid w porównaniu do ekspozycji na pomalidomid obserwowanej u osób niepalących.

Na podstawie danych z badań *in vitro*, pomalidomid nie jest induktorem ani inhibitorem izoenzymów cytochromu P-450 oraz nie hamuje żadnego z transporterów leków, które badano. Nie przewiduje się klinicznie istotnych interakcji w przypadku jednoczesnego podawania pomalidomidu z substratami tych szlaków metabolicznych.

Eliminacja

U zdrowych osób mediana okresu półtrwania pomalidomidu w fazie eliminacji, wynosi około 9,5 godziny i około 7,5 godziny u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Średni całkowity klirens (CL/F) pomalidomidu wynosi około 7-10 l/h.

Po jednorazowym podaniu doustnym [^{14}C] pomalidomidu (2 mg) zdrowym osobom, około 73% i 15% radioaktywnej dawki było wydane odpowiednio z moczem i kałem, a około 2% i 8% podanego radioaktywnego węgla zostało wydane jako pomalidomid odpowiednio z moczem i kałem.

Pomalidomid jest intensywnie metabolizowany przed wydalaniem, powstałe metabolity są wydane głównie z moczem. Trzy dominujące metabolity w moczu (powstałe w wyniku hydrolizy lub hydroksylacji z następującą glukuronidacją) stanowią odpowiednio około 23%, 17% i 12% dawki wydanej z moczem.

Zależne od CYP metabolity stanowią około 43% całkowitej wydanej radioaktywności, podczas, gdy niezależne od CYP metabolity hydrolityczne - 25%. Wydalony pomalidomid stanowił 10% całkowitej wydanej radioaktywności (2% w moczu i 8% w kale).

Farmakokinetyka populacyjna

W oparciu o analizę populacyjną parametrów farmakokinetycznych z wykorzystaniem modelu dwukompartimentowego stwierdzono, że klirens pozorny (CL/F) oraz pozorna centralna objętość dystrybucji (V_2/F) były podobne u osób zdrowych oraz pacjentów ze szpiczakiem mnogim. W tkankach obwodowych pomalidomid był preferencyjnie wychwytywany przez komórki nowotworowe z pozornym klirensiem związanym z dystrybucją do tkanek obwodowych (Q/F) oraz pozorną obwodową objętością dystrybucji (V_3/F) wynoszącymi u osób ze szpiczakiem mnogim odpowiednio 3,7 i 8 razy więcej niż u osób zdrowych.

Dzieci i młodzież

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej pomalidomidu u dzieci i młodych osób dorosłych, u których doszło do nawrotu albo progresji pierwotnego guza mózgu, mediana $T_{\max}$ wynosiła od dwóch do czterech godzin po podaniu dawki i odpowiadała wartościom średnich geometrycznych $C_{\max}$ (CV%) wynoszącym 74,8 (59,4%), 79,2 (51,7%) i 104 (18,3%) ng/ml odpowiednio dla dawek 1,9, 2,6 i 3,4 mg/m² pc. Tendencja w przypadku AUC_{0-24} i $AUC_{0-\infty}$ była podobna: dla dwóch mniejszych dawek łączna ekspozycja wahała się w zakresie od około 700 do 800 h ng/ml, a dla większej dawki wynosiła około 1200 h ng/ml. Dane szacunkowe dotyczące okresu półtrwania wahały się w zakresie od około 5 do 7 godzin. W przypadku maksymalnej dawki tolerowanej nie występowały wyraźne tendencje, które można by powiązać ze stratyfikacją według wieku i stosowaniem steroidów. Z danych wynika, że wartość AUC zwiększyła się w sposób niemal proporcjonalny do zwiększenia dawki pomalidomidu, a zwiększenie $C_{\max}$ było zasadniczo mniejsze niż proporcjonalne.

Farmakokinetykę pomalidomidu po podaniu doustnym w dawce od 1,9 mg/m² pc./dobę do 3,4 mg/m² pc./dobę zbadano u 70 pacjentów w wieku od 4 do 20 lat w ramach zintegrowanej analizy badań fazy I i II dotyczącej wznowy albo progresji guzów mózgu u dzieci i młodzieży. Profile zależności stężenia pomalidomidu od czasu zostały odpowiednio opisane z zastosowaniem jednokompartimentowego modelu farmakokinetycznego wchłaniania i eliminacji pierwszego rzędu. Farmakokinetyka pomalidomidu miała charakterystykę liniową i niezależną od czasu oraz umiarkowaną zmienność. Typowe wartości CL/F, Vc/F, Ka i czasu opóźnienia wchłaniania pomalidomidu wynosiły odpowiednio 3,94 l/h, 43,0 l, 1,45 h⁻¹ oraz 0,454 h. Okres półtrwania pomalidomidu w końcowej fazie eliminacji wynosił 7,33 godziny. Z wyjątkiem wartości powierzchni ciała (pc.) żadna z badanych zmiennych towarzyszących, w tym wiek i płeć, nie miała wpływu na farmakokinetykę pomalidomidu. Chociaż pc. została określona jako statystycznie istotna zmienna towarzysząca CL/F i Vc/F pomalidomidu, wpływ pc. na parametry ekspozycji nie został uznany za klinicznie istotny.

Zasadniczo, między dziećmi a pacjentami dorosłymi nie występują istotne różnice w zakresie farmakokinetyki pomalidomidu.

Pacjenci w wieku podeszłym

Analiza farmakokinetyki populacyjnej u zdrowych osób oraz u pacjentów ze szpiczakiem mnogim nie wykazała istotnego wpływu wieku (19-83 lat) na klirens pomalidomidu po podaniu doustnym. W badaniach klinicznych u pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat) narażonych na pomalidomid nie było potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że parametry farmakokinetyczne pomalidomidu nie są istotnie zmienione u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (określonym za pomocą klirensu kreatyniny lub szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej [ang. eGFR]), w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (eGFR ≥ 30 do ≤ 45 ml/min/1,73 m²), średnia normalizowana ekspozycja (AUC) na pomalidomid wynosiła 98,2% w 90% przedziale ufności [77,4% do 120,6%], w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, niewymagających dializy (klirens kreatyniny < 30 lub eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), średnia normalizowana ekspozycja (AUC) na pomalidomid wynosiła 100,2% w 90% przedziale ufności [79,7% do 127,0%], w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, wymagających dializy (klirens kreatyniny < 30 ml/min, wymagana dializa), średnia normalizowana ekspozycja (AUC) na pomalidomid wzrosła o 35,8% w 90% przedziale ufności [7,5% do 70,0%], w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Średnie zmiany ekspozycji na pomalidomid w każdej z grup pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie są na tyle istotne, aby konieczna była zmiana dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (zgodnie z klasyfikacją Childa-Pugha), w porównaniu do zdrowych osób, parametry farmakokinetyczne były nieznacznie zmienione. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych osób, średnia ekspozycja na pomalidomid zwiększyła się o 51% z 90% przedziałem ufności [9% do 110%]. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych osób, średnia ekspozycja na pomalidomid zwiększyła się o 58% z 90% przedziałem ufności [13% do 119%]. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych osób, średnia ekspozycja na pomalidomid zwiększyła się o 72% z 90% przedziałem ufności [24% do 138%]. Średnie zwiększenie ekspozycji na pomalidomid, obserwowane w poszczególnych grupach pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany schematu dawkowania ani dawki (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym

U szczurów, przewlekłe podawanie pomalidomidu w dawkach 50 mg/kg mc./dobę, 250 mg/kg mc./dobę i 1 000 mg/kg mc./dobę przez 6 miesięcy było dobrze tolerowane. Nie stwierdzono występowania działań niepożądanych po dawce do 1 000 mg/kg mc./dobę (175-krotny współczynnik ekspozycji względem dawki klinicznej 4 mg).

Pomalidomid oceniano u małp w trwających do 9 miesięcy badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym. W badaniach tych małpy wykazywały większą od szczurów wrażliwość na działanie pomalidomidu. Główne objawy toksyczności obserwowane u małp dotyczyły układu krwiotwórczego/siateczkowo-śródbłonkowego. U małp, w 9-miesięcznym badaniu z zastosowaniem dawek 0,05 mg/kg mc./dobę, 0,1 mg/kg mc./dobę i 1 mg/kg mc./dobę, w przypadku dawki 1 mg/kg mc./dobę obserwowano zachorowalność i wczesną eutanazję u 6 zwierząt, które przypisywano wynikom działania immunosupresyjnego (zakażeniom gronkowcowym, zmniejszeniu liczby limfocytów we krwi obwodowej, przewlekłemu zapaleniu jelita grubego, zmniejszeniu masy tkanki limfoidalnej oraz małej liczbie komórek szpiku kostnego) występującego w przypadku dużych ekspozycji na pomalidomid (15-krotny współczynnik ekspozycji względem dawki klinicznej 4 mg dawki). Te wyniki działania immunosupresyjnego zakończyły się eutanazją 4 małp z powodu złego stanu zdrowia (wodniste stolce, brak apetytu, zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu i utrata masy ciała); ocena histopatologiczna tych zwierząt wykazała, przewlekłe zapalenie jelita grubego i atrofię kosmków jelita cienkiego. Zakażenie gronkowcem obserwowano u 4 małp; u 3 z tych zwierząt uzyskano pozytywną odpowiedź na leczenie antybiotykami, 1 zwierzę zmarło bez leczenia. Ponadto, u 1 z małp objawy odpowiadające ostrej białaczce szpikowej doprowadziły do eutanazji; obserwacje kliniczne oraz zmiany patologiczne pod względem klinicznym i (lub) zmiany w obrębie szpiku kostnego obserwowane u tego zwierzęcia były zgodne z objawami immunosupresji. Dla dawki 1 mg/kg mc./dobę obserwowano również minimalną lub łagodną proliferację przewodów żółciowych związaną ze wzrostem aktywności fosfatazy zasadowej i GGTP. Ocena zwierząt, które powróciły do zdrowia wskazywała, że wszystkie związane z leczeniem objawy ustępowały po 8 tygodniach po zaprzestaniu leczenia. Nie dotyczyło to proliferacji wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych obserwowanej u jednego zwierzęcia z grupy otrzymującej dawkę 1 mg/kg mc./dobę. Dawki, po których nie obserwuje się działań niepożądanych (ang. *No observed adverse effect level*, NOAEL) wynosiły 0,1 mg/kg mc./dobę (0,5-krotny współczynnik ekspozycji względem dawki klinicznej 4 mg dawki).

Genotoksyczność/rakotwórczość

Pomalidomid podawany w dawkach do 2 000 mg/kg mc./dobę nie wykazywał działania mutagennego w badaniach mutagenności prowadzonych na komórkach bakteryjnych i komórkach ssaków, oraz nie wywoływał aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach krwi obwodowej lub powstawania mikrojąder w polichromatycznych erytrocytach szpiku kostnego szczura. Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości.

Płodność i wczesny rozwój zarodkowy

W badaniach nad płodnością i wczesnym rozwojem zarodkowym u szczurów, pomalidomid podawano samcom i samicom w dawkach 25 mg/kg mc./dobę, 250 mg/kg mc./dobę i 1 000 mg/kg mc./dobę. Badanie macicy w 13. dniu ciąży wykazało zmniejszenie liczby ruchliwych zarodków oraz zwiększenie liczby zarodków utraconych po implantacji przy wszystkich dawkach. W związku z tym, dawki, po których nie obserwuje się działań niepożądanych (NOAEL) w odniesieniu do obserwowanych zdarzeń, były mniejsze niż 25 mg/kg mc./dobę [AUC_{24h} wynosiło 39 960 ng•godz./ml (nanogram•godzina/mililitr) dla tej najmniejszej badanej dawki, a współczynnik ekspozycji wyniósł 99 względem dawki klinicznej 4 mg]. W przypadku, gdy leczone samce sparowano z nieleczonymi samicami, wszystkie parametry maciczne były porównywalne do parametrów w grupie kontrolnej. Na podstawie tych wyników, obserwowane skutki przypisano leczeniu samic.

Rozwój zarodkowo-płodowy

Zarówno u szczurów jak i u królików stwierdzono teratogenne działanie pomalidomidu w okresie głównej organogenezy. W badaniu nad rozwojem zarodkowo-płodowym u szczura po wszystkich wielkościach dawek (25 mg/kg mc./dobę, 250 mg/kg mc./dobę i 1 000 mg/kg mc./dobę) obserwowano wady wrodzone, jak brak pęcherza moczowego, brak gruczołu tarczycowego, unieruchomienie i pozaosiowe ustawienie elementów odcinka lędźwiowego i piersiowego kręgosłupa (łuki centralne i (lub) nerwowe).

W badaniu tym nie obserwowano toksycznego działania na matkę. Z tego względu dawki NOAEL dla matki wynosiły 1 000 mg/kg mc./dobę, natomiast dawki NOAEL dla toksyczności rozwojowej były mniejsze niż 25 mg/kg mc./dobę (AUC_{24h} wynosiło 34 340 ng•godz./ml w 17. dniu ciąży dla najmniejszej badanej dawki, a współczynnik ekspozycji wyniósł 85 względem dawki klinicznej 4 mg). U królików, w zakresie dawek od 10 mg/kg mc. do 250 mg/kg mc., pomalidomid powodował wady rozwoju zarodkowo-płodowego. Większa liczba nieprawidłowości serca była widoczna po wszystkich dawkach, a znacznie większa po dawce 250 mg/kg mc./dobę. Po dawkach 100 mg/kg mc i 250 mg/kg mc. występował nieznaczny wzrost utraty zarodków po implantacji i nieznaczne zmniejszenie masy płodu. Po dawce 250 mg/kg mc., wady wrodzone płodu obejmowały anomalie kończyn [zgięte i (lub) zrotowane kończyny przednie i (lub) tylne, nieprzyłączony palec lub brak palca], anomalie związane ze szkieletem (brak skostnienia śródreżcza, nierówne ustawienie paliczka i śródreżcza, brak palca, brak skostnienia paliczka oraz krótka, bez cech kostnienia lub wygięta kość piszczelowa); nieznaczne rozszerzenie komory bocznej w mózgu; nienaturalne położenie prawej tętnicy podobojczykowej; brak środkowego płata płuc; niskie ułożenie nerki; zaburzenia morfologiczne wątroby; częściowo lub całkowicie nieskostniała miednica; zwiększona średnia częstość występowania dodatkowych żeber oraz zmniejszona średnia częstość występowania skostnienia kości stępu. Po dawkach 100 mg/kg mc./dobę oraz 250 mg/kg mc./dobę obserwowano niewielkie zmniejszenie przyrostu masy ciała samic, znaczące zmniejszenie stężenia trójglicerydów oraz znaczące zmniejszenia całkowitej i względnej masy śledziony. Dawki NOAEL dla matki wynosiły 10 mg/kg mc./dobę, natomiast dawki NOAEL dla toksyczności rozwojowej były mniejsze niż 10 mg/kg mc./dobę (AUC_{24h} wynosiło 418 ng•godz./ml w 19. dniu ciąży dla najmniejszej badanej dawki, podobnie do tego uzyskanego dla dawki klinicznej 4 mg).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Izomalt
Krospowidon (typ A)
Hydroksypropyloceluloza, niskopodstawiona
Sodu stearylofumarany

Otoczka kapsułki

Pomalidomide Krka 1 mg kapsułki twarde

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Indygotyna (E132)
Tusz:

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Potasu wodorotlenek

Pomalidomide Krka 2 mg kapsułki twarde

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Indygotyna (E132)

Tusz:

Szelak
Tytanu dwutlenek (E171)
Potasu wodorotlenek

Pomalidomide Krka 3 mg kapsułki twarde

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Indygotyna (E132)

Tusz:

Szelak
Tytanu dwutlenek (E171)
Potasu wodorotlenek

Pomalidomide Krka 4 mg kapsułki twarde

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Indygotyna (E132)

Tusz:

Szelak
Tytanu dwutlenek (E171)
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Odrywane, zabezpieczone przed dostępem dzieci, perforowane blistry jednodawkowe (OPA/Aluminium/PVC//PET/Aluminium), opakowanie kalendarzowe: 14 x 1 lub 21 x 1 kapsułka twarda, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Kapsułek nie wolno otwierać ani łamać. W razie kontaktu proszku z pomalidomidem ze skórą, należy natychmiast dokładnie ją umyć wodą z mydłem. W razie kontaktu pomalidomidu z błonami śluzowymi, należy je dokładnie przepłukać wodą.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego i opiekunowie powinni nosić rękawiczki jednorazowe podczas pracy z blistrem lub kapsułką. Rękawiczki należy następnie ostrożnie zdjąć, aby uniknąć narażenia skóry, umieścić w zamykanej polietylenowej torebce plastikowej i usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Następnie należy dokładnie umyć ręce mydłem i wodą. Kobiety w ciąży lub podejrzewające, że mogą być w ciąży, nie powinny dotykać blistra ani kapsułki (patrz punkt 4.4).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Po zakończeniu leczenia niewykorzystany produkt leczniczy musi zostać zwrócony do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pomalidomide Krka 1 mg kapsułki twarde

14 x 1 kapsułka twarda: EU/1/24/1832/001

21 x 1 kapsułka twarda: EU/1/24/1832/002

Pomalidomide Krka 2 mg kapsułki twarde

14 x 1 kapsułka twarda: EU/1/24/1832/003

21 x 1 kapsułka twarda: EU/1/24/1832/004

Pomalidomide Krka 3 mg kapsułki twarde

14 x 1 kapsułka twarda: EU/1/24/1832/005

21 x 1 kapsułka twarda: EU/1/24/1832/006

Pomalidomide Krka 4 mg kapsułki twarde

14 x 1 kapsułka twarda: EU/1/24/1832/007

21 x 1 kapsułka twarda: EU/1/24/1832/008

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 lipca 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
 - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**
1. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić szczegóły programu kontrolowanego dostępu z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi i musi wdrożyć taki program na szczeblu krajowym, aby zapewnić, że:

- przed przepisaniem (a także wydaniem) produktu leczniczego (gdzie stosowne i w uzgodnieniu z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi) wszyscy fachowi pracownicy medyczni, którzy mogą przepisywać (a także wydawać) produkt leczniczy Pomalidomide Krka, otrzymają zestaw edukacyjny dla fachowego personelu medycznego zawierający następujące elementy:
 - broszurę edukacyjną dla fachowego personelu medycznego
 - broszury edukacyjne dla pacjentów
 - kartę pacjenta
 - formularze dotyczące świadomości ryzyka
 - informację, gdzie można znaleźć najnowszą Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL).
- 2. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien wprowadzić program zapobiegania ciąży (ang. *Pregnancy prevention programme*, PPP) w każdym kraju członkowskim. Szczegóły programu zapobiegania ciąży (PPP) powinny zostać uzgodnione z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi w każdym kraju członkowskim i wdrożone przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu.
- 3. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić zawartość zestawu edukacyjnego dla fachowego personelu medycznego z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi w każdym kraju członkowskim przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu i upewnić się, że materiały te zawierają kluczowe elementy określone poniżej.
- 4. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić sposób wdrażania programu kontrolowanego dostępu w każdym kraju członkowskim.

Kluczowe elementy, które należy załączyć

Zestaw edukacyjny dla fachowego personelu medycznego

Zestaw edukacyjny dla fachowego personelu medycznego obejmuje następujące elementy:

Broszura edukacyjna dla fachowego personelu medycznego

- Krótkie wprowadzenie dotyczące pomalidomidu
- Maksymalny czas trwania przepisanej terapii:
 - 4 tygodnie u kobiet mogących zajść w ciążę
 - 12 tygodni u mężczyzn i kobiet nie mających możliwości posiadania potomstwa
- Konieczność unikania narażenia płodu na działanie leku, ze względu na działanie teratogenne pomalidomidu u zwierząt i spodziewane działanie teratogenne pomalidomidu u ludzi
- Wskazówki dotyczące pracy z blistrem lub kapsułką produktu leczniczego Pomalidomide Krka dla osób należących do fachowego personelu medycznego i opiekunów
- Obowiązki osób należących do fachowego personelu medycznego, które mogą przepisywać lub wydawać produkt leczniczy Pomalidomide Krka:
 - konieczność przekazania pacjentowi wyczerpujących wskazówek i udzielenia porad,
 - upewnienie się, że pacjenci są zdolni zastosować się do wymagań dotyczących bezpiecznego stosowania produktu leczniczego Pomalidomide Krka
 - konieczność zapewnienia pacjentom odpowiedniej broszury edukacyjnej, karty pacjenta i (lub) równoważnego narzędzia
- Porady dotyczące bezpieczeństwa odnoszące się do wszystkich pacjentów:
 - opis i procedury leczenia trombocytopenii wraz z częstością występowania uzyskaną na podstawie badań klinicznych
 - opis procedury leczenia niewydolności serca
 - specyficzne dla danego kraju ustalenia dotyczące przepisywania i wydawania pomalidomidu
 - po zakończeniu leczenia wszelkie niewykorzystane kapsułki należy zwrócić do apteki

- pacjent nie powinien oddawać krwi w trakcie leczenia (łącznie z okresami przerw w dawkowaniu) oraz przez co najmniej 7 dni po zakończeniu przyjmowania produktu leczniczego Pomalidomide Krka
- Opis programu zapobiegania ciąży (PPP) i klasyfikacja pacjentów na podstawie płci i możliwości zajścia w ciążę
 - algorytm wprowadzania programu zapobiegania ciąży (PPP)
 - definicja kobiety mogącej zajść w ciążę i działania, jakie powinna podjąć osoba wystawiająca receptę w razie wątpliwości
- Wskazówki dotyczące bezpieczeństwa dla kobiet mogących zajść w ciążę
 - konieczność unikania narażenia płodu na produkt leczniczy
 - opis programu zapobiegania ciąży (PPP)
 - konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji (nawet jeśli u kobiety nie występuje menstruacja) i definicja skutecznej antykoncepcji
 - w razie zmiany lub zaprzestania stosowania antykoncepcji, konieczność zawiadomienia:
 - lekarza, który zapisał środek antykoncepcyjny, że pacjentka przyjmuje pomalidomid
 - lekarza, który przepisał pomalidomid, że pacjentka przestała stosować lub zmieniła metodę antykoncepcji
 - tryb postępowania przy przeprowadzaniu testów ciążowych
 - porady dotyczące stosowania odpowiednich testów
 - przed rozpoczęciem leczenia
 - podczas leczenia, w zależności od metody antykoncepcji
 - po zakończeniu leczenia
 - konieczność natychmiastowego zaprzestania zażywania produktu leczniczego Pomalidomide Krka przy podejrzeniu ciąży
 - konieczność natychmiastowego powiadomienia lekarza prowadzącego o podejrzeniu zajścia w ciążę.
- Wskazówki dotyczące bezpieczeństwa dla mężczyzn
 - konieczność unikania narażenia płodu na działanie produktu leczniczego
 - konieczność używania prezerwatyw, jeśli partnerka seksualna pacjenta jest w ciąży lub może zajść w ciążę i nie stosuje skutecznej antykoncepcji (nawet jeśli mężczyzna jest po wazektomii):
 - podczas leczenia produktem leczniczym Pomalidomide Krka
 - przez co najmniej 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Pomalidomide Krka
 - pacjent nie powinien oddawać nasienia (spermy) w trakcie leczenia (w tym w trakcie przerw w dawkowaniu) i przez 7 dni po zakończeniu przyjmowania produktu leczniczego Pomalidomide Krka
 - pacjent powinien bezzwłocznie poinformować lekarza prowadzącego, jeśli podczas zażywania przez niego produktu leczniczego Pomalidomide Krka lub krótko po zaprzestaniu zażywania produktu leczniczego Pomalidomide Krka, jego partnerka zaszła w ciążę.
- Wymagania w przypadku zajścia w ciążę
 - instrukcja natychmiastowego zaprzestania zażywania produktu leczniczego Pomalidomide Krka przez pacjentkę przy podejrzeniu zajścia w ciążę
 - konieczność skierowania pacjentki do specjalisty doświadczonego w ocenie teratogenicznego skutku leczenia w celu przeprowadzenia takiej oceny i uzyskania odpowiedniej porady
 - dane adresowe miejscowego ośrodka, gdzie należy bezzwłocznie zgłosić podejrzenie zajścia w ciążę
 - Formularz zgłoszenia ciąży.
- Dane adresowe miejscowego ośrodka, gdzie należy zgłaszać działania niepożądane.

Broszury edukacyjne dla pacjentów

Należy przygotować trzy typy broszur edukacyjnych dla pacjentów:

- broszura dla kobiet mogących zajść w ciążę i ich partnerów
- broszura dla kobiet niemogących zajść w ciążę
- broszura dla mężczyzn.

Wszystkie broszury edukacyjne dla pacjentów powinny zawierać następujące elementy:

- informację, że pomalidomid wykazuje działanie teratogenne u zwierząt i że należy spodziewać się działania teratogennego pomalidomidu u ludzi
- informację, że pomalidomid może powodować trombocytopenię oraz o konieczności wykonywania regularnych badań krwi
- opis Karty pacjenta i konieczności jej stosowania
- wskazówki dotyczące postępowania z produktem leczniczym Pomalidomide Krka dla pacjentów, opiekunów oraz członków rodziny
- krajowe i inne zasady dotyczące wydawania produktu leczniczego Pomalidomide Krka na receptę
- informację, że pacjent nie może dzielić się produktem leczniczym Pomalidomide Krka z żadną inną osobą
- informację, że pacjent nie powinien oddawać krwi w trakcie leczenia (w tym podczas przerw w dawkowaniu) i przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Pomalidomide Krka
- informację, że pacjent powinien powiadomić lekarza o wszelkich zdarzeniach niepożądanych
- informację, że po zakończeniu leczenia wszystkie niewykorzystane kapsułki trzeba oddać do apteki.

Poniższe informacje powinny być również dostarczone w stosownej broszurze.

Broszura dla kobiet mogących zajść w ciążę

- Konieczność unikania narażenia płodu
- Opis programu zapobiegania ciąży (PPP)
- Konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji i definicja skutecznej antykoncepcji
- W razie zmiany lub zaprzestania stosowania antykoncepcji, konieczność zawiadomienia:
 - lekarza, który zapisał środek antykoncepcyjny, że pacjentka przyjmuje pomalidomid
 - lekarza, który przepisał pomalidomid, że pacjentka przestała stosować lub zmieniła metodę antykoncepcji
- Tryb postępowania przy przeprowadzaniu testów ciążowych:
 - przed rozpoczęciem leczenia
 - nie rzadziej niż co 4 tygodnie podczas leczenia (w tym w trakcie przerw w dawkowaniu), z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji w wyniku podwiązania jajowodów,
 - po zakończeniu leczenia.
- Konieczność natychmiastowego zaprzestania zażywania produktu leczniczego Pomalidomide Krka przy podejrzeniu zajścia w ciążę
- Konieczność natychmiastowego powiadomienia lekarza prowadzącego przy podejrzeniu zajścia w ciążę.

Broszura dla mężczyzn

- Konieczność unikania narażenia płodu
- Konieczność używania prezerwatyw, jeśli partnerka seksualna pacjenta jest w ciąży lub może zajść w ciążę i nie stosuje antykoncepcji (nawet jeśli mężczyzna jest po wazektomii):
 - podczas leczenia produktem leczniczym Pomalidomide Krka (w tym w trakcie przerw w dawkowaniu),
 - przez co najmniej 7 dni po podaniu ostatniej dawki
- Informacja, że jeśli partnerka pacjenta zajdzie w ciążę, powinien on natychmiast powiadomić o tym lekarza prowadzącego

- Informacja, że nie powinien on oddawać nasienia (spermy) w trakcie leczenia (w tym w trakcie przerw w dawkowaniu) i przez 7 dni po zakończeniu przyjmowania produktu leczniczego Pomalidomide Krka.

Karta pacjenta lub równoważne narzędzie

Karta pacjenta powinna zawierać następujące elementy:

- potwierdzenie, że pacjentowi zapewniono indywidualne poradnictwo z udziałem osoby należącej do fachowego personelu medycznego
- dokumentację dotyczącą zdolności do rozrodu
- pole wyboru (lub podobne), które lekarz zaznacza, aby potwierdzić, że pacjentka stosuje skuteczną antykoncepcję (w przypadku kobiety w wieku rozrodczym)
- daty i wyniki testów ciążowych.

Formularze dotyczące świadomości ryzyka

Powinny istnieć 3 rodzaje formularzy dotyczących świadomości ryzyka:

- dla kobiet mogących zajść w ciążę
- dla kobiet niemogących zajść w ciążę
- dla mężczyzn

Wszystkie formularze dotyczące świadomości ryzyka powinny zawierać następujące elementy:

- ostrzeżenie o ryzyku teratogennego działania produktu leczniczego
- informację, że pacjenci otrzymują odpowiednie porady przed rozpoczęciem leczenia
- potwierdzenie zrozumienia ryzyka związanego ze stosowaniem pomalidomidu oraz zrozumienia środków zapobiegawczych przewidzianych w opisie programu zapobiegania ciąży
- termin konsultacji
- dane pacjenta, podpis i datę
- imię i nazwisko lekarza przepisującego produktu leczniczego, podpis i datę
- cel niniejszego dokumentu, tak jak określono to w programie zapobiegania ciąży: „Celem formularza dotyczącego świadomości ryzyka jest ochrona pacjentów i ewentualnych płodów poprzez zapewnienie, że pacjenci są w pełni poinformowani i rozumieją ryzyko działania teratogennego i innych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem pomalidomidu. Jednocześnie dokument nie jest umową i nie zwalnia nikogo z odpowiedzialności za bezpieczne stosowanie produktu leczniczego i zapobieganie ekspozycji płodu.”

Formularz dotyczący świadomości ryzyka dla kobiet mogących zajść w ciążę, powinien zawierać dodatkowo:

- potwierdzenie, że lekarz omówił następujące kwestie:
 - dotyczące konieczności unikania narażenia płodu
 - że jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę, to nie może przyjmować pomalidomidu
 - że pacjentka rozumie konieczność unikania stosowania pomalidomidu w czasie ciąży oraz konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji, kontynuowanej nieprzerwanie przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres leczenia oraz przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia
 - że w razie konieczności zmiany lub zaprzestania stosowania antykoncepcji, pacjentka musi zawiadomić:
 - lekarza, który zapisał środek antykoncepcyjny, że przyjmuje produkt leczniczy Pomalidomide Krka
 - lekarza, który przepisał produkt leczniczy Pomalidomide Krka, że przestała stosować lub zmieniła metodę antykoncepcji
 - o konieczności wykonywania testów ciążowych przed rozpoczęciem leczenia, co najmniej co cztery tygodnie w trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia
 - o konieczności natychmiastowego zaprzestania stosowania produktu leczniczego Pomalidomide Krka w razie podejrzenia ciąży

- o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem w przypadku podejrzenia ciąży.
- że pacjentka nie może dzielić się produktem leczniczym z żadną inną osobą
- że pacjentka nie może oddawać krwi podczas leczenia (w tym podczas przerw w dawkowaniu) i przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Pomalidomide Krka
- o konieczności zwrotu niewykorzystanych kapsułek do apteki po zakończeniu leczenia.

Formularz dotyczący świadomości ryzyka dla kobiet niemogących zajść w ciążę, powinien zawierać dodatkowo:

- potwierdzenie, że lekarz omówił następujące kwestie:
 - że pacjentka nie może dzielić się produktem leczniczym z żadną inną osobą
 - że pacjentka nie może oddawać krwi podczas leczenia (w tym podczas przerw w dawkowaniu) i przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Pomalidomide Krka
 - o konieczności zwrotu niewykorzystanych kapsułek do apteki po zakończeniu leczenia.

Formularz dotyczący świadomości ryzyka dla mężczyzn powinien zawierać dodatkowo:

- potwierdzenie, że lekarz omówił następujące kwestie:
 - dotyczące konieczności unikania narażenia płodu
 - że pomalidomid znajduje się w nasieniu i konieczne jest stosowanie prezerwatyw, w przypadku gdy partnerka seksualna jest w ciąży lub jest kobietą mogącą zajść w ciążę, która nie stosuje skutecznej antykoncepcji (również jeśli partner przeszedł zabieg wazektomii)
 - że w przypadku gdy partnerka zajdzie w ciążę, pacjent musi natychmiast zawiadomić o tym lekarza prowadzącego i zawsze stosować prezerwatywy
 - że pacjent nie może dzielić się produktem leczniczym z żadną inną osobą
 - że nie powinien oddawać krwi lub nasienia w trakcie leczenia (łącznie z okresami przerw w dawkowaniu) i przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Pomalidomide Krka
 - o konieczności zwrotu niewykorzystanych kapsułek do apteki po zakończeniu leczenia.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pomalidomide Krka 1 mg kapsułki twarde

pomalidomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 1 mg pomalidomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera izomalt.

Dodatkowe informacje – patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

kapsułki twarde

14 x 1 kapsułka twarda

21 x 1 kapsułka twarda

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

OSTRZEŻENIE: Ryzyko ciężkich wad rozwojowych. Nie stosować w okresie ciąży lub karmienia piersią.

Pacjent musi przestrzegać warunków Programu Zapobiegania Ciąży dla pomalidomidu.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystany produkt leczniczy należy zwrócić farmaceutce do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1832/001 14 x 1 kapsułka twarda

EU/1/24/1832/002 21 x 1 kapsułka twarda

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Pomalidomide Krka 1 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pomalidomide Krka 1 mg kapsułki twarde

pomalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

1. Zgiąć i oderwać
2. Odkleić

Opakowanie kalendarzowe:

pn.

wt.

śr.

czw.

pt.

sob.

ndz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pomalidomide Krka 2 mg kapsułki twarde

pomalidomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 2 mg pomalidomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera izomalt.

Dodatkowe informacje – patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

kapsułki twarde

14 x 1 kapsułka twarda

21 x 1 kapsułka twarda

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

OSTRZEŻENIE: Ryzyko ciężkich wad rozwojowych. Nie stosować w okresie ciąży lub karmienia piersią.

Pacjent musi przestrzegać warunków Programu Zapobiegania Ciąży dla pomalidomidu.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystany produkt leczniczy należy zwrócić farmaceutce do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1832/003 14 x 1 kapsułka twarda

EU/1/24/1832/004 21 x 1 kapsułka twarda

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Pomalidomide Krka 2 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pomalidomide Krka 2 mg kapsułki twarde

pomalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

1. Zgiąć i oderwać
2. Odkleić

Opakowanie kalendarzowe:

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pomalidomide Krka 3 mg kapsułki twarde

pomalidomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 3 mg pomalidomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera izomalt.

Dodatkowe informacje – patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

kapsułki twarde

14 x 1 kapsułka twarda

21 x 1 kapsułka twarda

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

OSTRZEŻENIE: Ryzyko ciężkich wad rozwojowych. Nie stosować w okresie ciąży lub karmienia piersią.

Pacjent musi przestrzegać warunków Programu Zapobiegania Ciąży dla pomalidomidu.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystany produkt leczniczy należy zwrócić farmaceutce do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1832/005 14 x 1 kapsułka twarda

EU/1/24/1832/006 21 x 1 kapsułka twarda

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Pomalidomide Krka 3 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pomalidomide Krka 3 mg kapsułki twarde

pomalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

1. Zgiąć i oderwać
2. Odkleić

Opakowanie kalendarzowe:

pn.

wt.

śr.

czw.

pt.

sob.

ndz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pomalidomide Krka 4 mg kapsułki twarde

pomalidomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 4 mg pomalidomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera izomalt.

Dodatkowe informacje – patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

kapsułki twarde

14 x 1 kapsułka twarda

21 x 1 kapsułka twarda

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

OSTRZEŻENIE: Ryzyko ciężkich wad rozwojowych. Nie stosować w okresie ciąży lub karmienia piersią.

Pacjent musi przestrzegać warunków Programu Zapobiegania Ciąży dla pomalidomidu.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystany produkt leczniczy należy zwrócić farmaceutce do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1832/007 14 x 1 kapsułka twarda

EU/1/24/1832/008 21 x 1 kapsułka twarda

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Pomalidomide Krka 4 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pomalidomide Krka 4 mg kapsułki twarde

pomalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

1. Zgiąć i oderwać
2. Odkleić

Opakowanie kalendarzowe:

pn.

wt.

śr.

czw.

pt.

sob.

ndz.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Pomalidomide Krka 1 mg kapsułki twarde
Pomalidomide Krka 2 mg kapsułki twarde
Pomalidomide Krka 3 mg kapsułki twarde
Pomalidomide Krka 4 mg kapsułki twarde

pomalidomid

Należy spodziewać się, że lek Pomalidomide Krka spowoduje ciężkie wady rozwojowe i może prowadzić do śmierci płodu.

- Nie wolno przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży lub może zajść w ciążę.
- Trzeba stosować się do porad dotyczących antykoncepcji przedstawionych w niniejszej ulotce.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Pomalidomide Krka i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pomalidomide Krka
3. Jak przyjmować lek Pomalidomide Krka
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pomalidomide Krka
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Pomalidomide Krka i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Pomalidomide Krka

Lek Pomalidomide Krka zawiera substancję czynną „pomalidomid”. Lek ten jest podobny do talidomidu i należy do grupy leków, które wpływają na działanie układu immunologicznego (naturalnej odporności organizmu).

W jakim celu stosuje się lek Pomalidomide Krka

Lek Pomalidomide Krka jest stosowany do leczenia osób dorosłych, u których występuje rodzaj nowotworu złośliwego zwany „szpiczakiem mnogim”.

Lek Pomalidomide Krka stosuje się jednocześnie z:

- **dwoma innymi lekami**, bortezomibem (rodzaj leku stosowanego w chemioterapii) i deksametazonem (lek przeciwzapalny) u pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jeden inny rodzaj leczenia zawierający lenalidomid

lub

- **jednym innym lekiem**, deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem, których stan uległ pogorszeniu, mimo że w przeszłości otrzymali już co najmniej dwa inne rodzaje leczenia zawierające lenalidomid i bortezomib.

Co to jest szpiczak mnogi

Szpiczak mnogi jest nowotworem, który atakuje pewien rodzaj komórek krwi (nazywanych

komórkami plazmatycznymi). Komórki te ulegają niekontrolowanemu wzrostowi i gromadzą się w szpiku kostnym, co powoduje uszkodzenie kości i nerek.

W zasadzie szpiczak mnogi jest nieuleczalny. Leczenie może jednak złagodzić objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby lub spowodować, że ustąpią na pewien czas - nazywane jest to „odpowiedzią” na leczenie.

W jaki sposób działa lek Pomalidomide Krka

Lek Pomalidomide Krka działa na wiele różnych sposobów:

- przez zahamowanie rozwoju komórek szpiczakowych,
- przez pobudzanie układu immunologicznego tak, aby atakował komórki nowotworowe,
- hamując powstawanie naczyń krwionośnych, zasilających komórki nowotworowe.

Korzyści ze stosowania leku Pomalidomide Krka z bortezomibem i deksametazonem

Lek Pomalidomide Krka, gdy jest stosowany jednocześnie z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jeden inny rodzaj leczenia, może zahamować rozwój szpiczaka mnogiego.

- Lek Pomalidomide Krka stosowany z bortezomibem i deksametazonem zwykle opóźniał nawrót szpiczaka mnogiego do 11 miesięcy – w porównaniu z 7 miesiącami u pacjentów, którzy przyjmowali jedynie bortezomib i deksametazon.

Korzyści ze stosowania leku Pomalidomide Krka z deksametazonem

Lek Pomalidomide Krka, gdy jest stosowany jednocześnie z deksametazonem u pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej dwa inne rodzaje leczenia, może zahamować rozwój szpiczaka mnogiego.

- Lek Pomalidomide Krka stosowany z deksametazonem zwykle opóźniał nawrót szpiczaka mnogiego do 4 miesięcy – w porównaniu z 2 miesiącami u pacjentów, którzy przyjmowali jedynie deksametazon.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pomalidomide Krka

Kiedy nie przyjmować leku Pomalidomide Krka:

- jeśli pacjentka jest w ciąży, podejrzewa, że zaszła w ciążę lub planuje zajście w ciążę, ponieważ należy spodziewać się, że **lek Pomalidomide Krka będzie szkodliwy dla płodu** (mężczyźni i kobiety przyjmujący ten lek muszą przeczytać punkt „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność – informacja dla kobiet i mężczyzn” zamieszczony poniżej).
- jeśli pacjentka może zajść w ciążę, chyba że stosuje wszystkie niezbędne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność – informacja dla kobiet i mężczyzn”). Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, lekarz zawsze podczas przepisywania leku dokona wpisu, że pacjentka zrozumiała wszystkie niezbędne metody zapobiegania ciąży, które musi stosować i zapewni o tym pacjentkę.
- jeśli pacjent ma uczulenie na pomalidomid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). W przypadku podejrzenia uczulenia na lek, należy zwrócić się do lekarza po poradę.

Jeśli pacjent nie jest pewien czy którakolwiek z powyższych sytuacji go dotyczy, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed rozpoczęciem przyjmowania leku Pomalidomide Krka.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Pomalidomide Krka należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta występowały kiedykolwiek w przeszłości zakrzepy krwi. Podczas leczenia lekiem Pomalidomide Krka występuje zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów krwi w żyłach i tętnicach. Lekarz może zalecić dodatkowe leczenie (np. warfaryną) lub zmniejszyć dawkę leku Pomalidomide Krka w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zakrzepów krwi.
- u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła reakcja nadwrażliwości, jak wysypka, świąd, obrzęk, zawroty głowy lub problemy z oddychaniem w trakcie przyjmowania podobnych leków

- o nazwach „talidomid” i „lenalidomid”.
- pacjent miał zawał mięśnia sercowego, ma niewydolność serca, występują u niego trudności w oddychaniu lub jeśli pali papierosy, ma wysokie ciśnienie krwi lub duże stężenia cholesterolu.
- u pacjenta występują rozległe zmiany nowotworowe w organizmie, w tym w szpiku kostnym. Mogą one prowadzić do stanu, w którym guzy ulegają rozpadowi, przyczyniając się do wystąpienia nietypowych stężeń składników chemicznych, co może prowadzić do niewydolności nerek. Pacjent może również odczuwać zaburzenia bicia serca. Stan ten nazywany jest zespołem rozpadu guza.
- u pacjenta występuje lub występowała neuropatia (uszkodzenie nerwu powodujące mrowienie lub ból dłoni, lub stóp).
- u pacjenta występuje lub występowało zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B. Przyjmowanie leku Pomalidomide Krka może spowodować reaktywację wirusa u wcześniej zakażonych pacjentów, prowadząc do nawrotu zakażenia. Lekarz powinien sprawdzić, czy pacjent był w przeszłości zakażony wirusem zapalenia wątroby typu B.
- u pacjenta występuje lub wystąpiło w przeszłości połączenie którychkolwiek z następujących objawów: wysypka na twarzy lub rozległa wysypka, zaczerwienienie skóry, wysoka gorączka, objawy grypopodobne, powiększone węzły chłonne (obserwowane przez pacjenta objawy ciężkiej reakcji skórnej określanej jako „wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi” (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) lub „zespół nadwrażliwości na lek”, toksyczna rozplywna martwica naskórka (TEN) lub zespół Stevensa-Johnsona (SJS), patrz również punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Należy podkreślić, że u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych pomalidomidem może dojść do rozwoju dodatkowych rodzajów raka. Z tego względu lekarz prowadzący powinien dokładnie ocenić korzyści i ryzyko związane z przepisaniem tego leku pacjentowi.

W dowolnym momencie leczenia lub też po jego zakończeniu należy bezzwłocznie powiadomić lekarza lub pielęgniarkę, gdy wystąpią: zaburzenia widzenia, utrata wzroku lub podwójne widzenie, trudności w mówieniu, osłabienie rąk lub nóg, zmiana sposobu chodzenia lub problemy z równowagą, utrzymujące się zdrtwienie, zmniejszone czucie lub utrata czucia, utrata pamięci lub dezorientacja. Wszystkie powyższe objawy mogą wskazywać na ciężką i potencjalnie śmiertelną chorobę mózgu zwaną postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PWL). Jeśli objawy te wystąpiły przed stosowaniem leku Pomalidomide Krka, należy powiadomić lekarza o wszelkich zmianach tych objawów.

Po zakończeniu leczenia pacjent powinien zwrócić wszystkie nieprzyjęte kapsułki do apteki.

Ciąża, antykoncepcja i karmienie piersią – informacja dla kobiet i mężczyzn

Jak wskazano poniżej, podczas stosowania leku Pomalidomide Krka muszą być przestrzegane warunki programu zapobiegania ciąży. Kobietom przyjmującym lek Pomalidomide Krka nie wolno zająć w ciążę, nie wolno też, żeby partnerka mężczyzny leczonego pomalidomidem zaszła w ciążę, ponieważ należy spodziewać się, że lek ten uszkodzi płód. Pacjent i jego partnerka powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas przyjmowania tego leku.

Kobiety

Nie należy stosować leku Pomalidomide Krka, jeśli pacjentka jest w ciąży, podejrzewa, że jest w ciąży lub planuje zająć w ciążę, ponieważ należy spodziewać się, że lek ten uszkodzi płód. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentka powinna zapytać lekarza prowadzącego, czy może zająć w ciążę, nawet jeśli uważa to za nieprawdopodobne.

Jeśli pacjentka może zająć w ciążę:

- musi stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały czas w trakcie leczenia i co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia. Pacjentka powinna porozmawiać z lekarzem prowadzącym o tym, która metoda zapobiegania ciąży jest dla niej najlepsza.
- za każdym razem podczas przepisywania leku, lekarz prowadzący upewni się, że pacjentka

zrozumiała wszystkie niezbędne metody zapobiegania ciąży, które musi stosować, aby zapobiec zajściu w ciążę.

- lekarz prowadzący zleci wykonanie testów ciążowych przed leczeniem, nie rzadziej niż co 4 tygodnie w trakcie leczenia i po co najmniej 4 tygodniach od zakończenia leczenia.

Jeśli pomimo zastosowania metod zapobiegawczych pacjentka zajdzie w ciążę:

- musi natychmiast przerwać leczenie i natychmiast poinformować o tym lekarza prowadzącego.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek Pomalidomide Krka przenika do mleka ludzkiego. Jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza karmić piersią, musi powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu. Lekarz prowadzący poinformuje pacjentkę czy powinna przerwać, czy kontynuować karmienie piersią.

Mężczyźni

Lek Pomalidomide Krka przenika do nasienia ludzkiego.

- Jeśli partnerka jest w ciąży lub może zajść w ciążę mężczyzna musi stosować prezerwatywy podczas całego okresu leczenia i przez 7 dni po zakończeniu leczenia.
- Jeśli partnerka mężczyzny będącego w trakcie leczenia lekiem Pomalidomide Krka zajdzie w ciążę, należy natychmiast poinformować o tym lekarza. Partnerka powinna natychmiast zwrócić się do lekarza.

Pacjent nie powinien być dawcą nasienia lub spermy podczas leczenia i przez 7 dni po zakończeniu leczenia.

Oddawanie krwi i badania krwi

Podczas leczenia i przez 7 dni po zakończeniu leczenia pacjent nie powinien oddawać krwi. Przed leczeniem i podczas leczenia lekiem Pomalidomide Krka, u pacjenta będą wykonywane regularne badania krwi. Postępuje się tak, ponieważ lek ten może spowodować zmniejszenie liczby komórek krwi (białych krwinek), które pomagają zwalczać zakażenia oraz zmniejszenie liczby komórek (płytek krwi), które pomagają zahamować krwawienia.

Lekarz prowadzący powinien wezwać pacjenta na badania krwi:

- przed leczeniem,
- co tydzień podczas pierwszych 8 tygodni leczenia,
- następnie co najmniej raz w miesiącu tak długo, jak pacjent przyjmuje lek Pomalidomide Krka.

Lekarz prowadzący może zmienić dawkę leku Pomalidomide Krka lub przerwać leczenie na podstawie wyników badań krwi pacjenta. Lekarz prowadzący może również zmienić dawkę lub zaprzestać stosowania leku, z uwagi na ogólny stan zdrowia pacjenta.

Dzieci i młodzież

Lek Pomalidomide Krka nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Pomalidomide Krka a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, ponieważ lek Pomalidomide Krka może wpływać na działanie innych leków. Również inne leki mogą wpływać na działanie leku Pomalidomide Krka.

Przed przyjęciem leku Pomalidomide Krka należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, w szczególności, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- niektóre leki o działaniu przeciwgrzybiczym, takie jak ketokonazol
- niektóre antybiotyki (na przykład cypfloksacyna, enoksacyna)
- niektóre leki przeciwdepresyjne, takie jak fluoksamina.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Podczas przyjmowania leku Pomalidomide Krka niektóre osoby mogą odczuwać zmęczenie, zawroty głowy, omdlenie, splątanie lub zmniejszoną czujność. Jeśli takie objawy wystąpią u pacjenta, nie należy prowadzić pojazdów, posługiwać się narzędziami ani obsługiwać maszyn.

Lek Pomalidomide Krka zawiera sód i izomalt

Lek Pomalidomide Krka zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek Pomalidomide Krka zawiera izomalt. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Pomalidomide Krka

Lek Pomalidomide Krka musi być podawany przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Kiedy przyjmować lek Pomalidomide Krka z innymi lekami

Lek Pomalidomide Krka z bortezomibem i deksametazonem

- Należy zapoznać się z ulotkami dołączonymi do bortezomibu i deksametazonu w celu uzyskania dalszych informacji na temat ich zastosowania i działania.
- Lek Pomalidomide Krka, bortezomib i deksametazon stosuje się w cyklach leczenia. Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie).
- Poniższa tabela pozwala sprawdzić, jakie leki należy brać w poszczególnych dniach 3-tygodniowego cyklu:
 - Każdego dnia należy odnaleźć w tabeli odpowiedni dzień i sprawdzić, jakie leki trzeba przyjąć.
 - W niektóre dni należy przyjąć wszystkie 3 leki, w niektóre dni tylko 2 leki lub 1 lek, a w niektóre dni nie należy przyjmować żadnych leków.

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

Cykle od 1 do 8

Dzień	Nazwa leku		
	POM	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√	√	√
5	√		√
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√	√	√
12	√		√
13	√		
14	√		
15			
16			
17			

Cykl 9 i kolejne

Dzień	Nazwa leku		
	POM	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√		
5	√		
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√		
12	√		
13	√		
14	√		
15			
16			
17			

18			
19			
20			
21			

18			
19			
20			
21			

- Po zakończeniu każdego 3-tygodniowego cyklu należy rozpocząć nowy cykl.

Lek Pomalidomide Krka tylko z deksametazonem

- Należy zapoznać się z ulotką dołączoną do leku deksametazon w celu uzyskania dalszych informacji na temat jego zastosowania i działania.
- Lek Pomalidomide Krka i deksametazon stosuje się w cyklach leczenia. Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).
- Poniższa tabela pozwala sprawdzić, jakie leki należy brać w poszczególnych dniach 4-tygodniowego cyklu:
 - Każdego dnia należy odnaleźć w tabeli odpowiedni dzień i sprawdzić, jakie leki trzeba przyjąć.
 - W niektóre dni należy przyjąć oba leki, w niektóre dni tylko 1 lek, a w niektóre dni nie należy przyjmować żadnego leku.

POM: Pomalidomide Krka; **DEX:** deksametazon

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

- Po zakończeniu każdego 4-tygodniowego cyklu należy rozpocząć nowy cykl.

Jaką ilość leku Pomalidomide Krka należy przyjmować z innymi lekami

Lek Pomalidomide Krka z bortezomibem i deksametazonem

- Zalecana dawka początkowa leku Pomalidomide Krka to 4 mg na dobę.
- Zalecana dawka początkowa bortezomibu zostanie ustalona przez lekarza na podstawie wzrostu i masy ciała pacjenta ($1,3 \text{ mg/m}^2$ powierzchni ciała).
- Zalecana dawka początkowa deksametazonu to 20 mg na dobę. Jednak, jeśli pacjent jest w wieku powyżej 75 lat, zalecana dawka początkowa to 10 mg na dobę.

Lek Pomalidomide Krka tylko z deksametazonem

- Zalecana dawka leku Pomalidomide Krka to 4 mg na dobę.
- Zalecana dawka początkowa deksametazonu to 40 mg na dobę. Jednak, jeśli pacjent jest w wieku powyżej 75 lat, zalecana dawka początkowa to 20 mg na dobę.

Lekarz może zmniejszyć dawkę leku Pomalidomide Krka, bortezomibu lub deksametazonu, lub zaprzestać leczenia jednym lub więcej z tych leków w zależności od wyników badań krwi pacjenta, jego ogólnego stanu zdrowia, stosowania innych leków (np. cyprofloksacyny, enoksacyny i fluwoksaminy) oraz jeśli u pacjenta wystąpią wynikające z leczenia działania niepożądane (szczególnie wysypka oraz obrzęk).

Jeśli pacjent ma chorobę wątroby lub nerek, lekarz prowadzący będzie bardzo dokładnie sprawdzał stan zdrowia pacjenta w trakcie przyjmowania tego leku.

Jak przyjmować lek Pomalidomide Krka

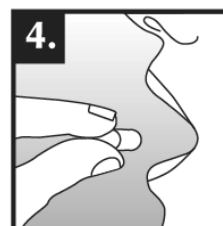
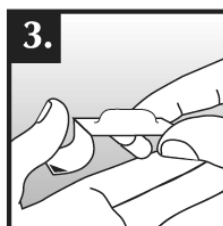
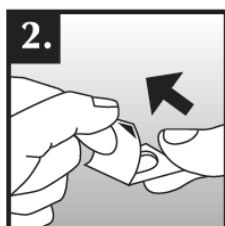
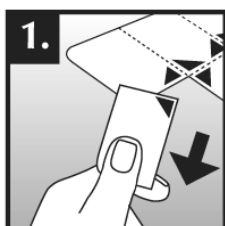
- Nie łamać, nie otwierać ani nie rozgryzać kapsułek. Jeśli proszek z uszkodzonej kapsułki miał kontakt ze skórą, należy natychmiast dokładnie umyć skórę wodą z mydłem.
- Osoby należące do fachowego personelu medycznego, opiekunowie i członkowie rodziny powinni nosić rękawiczki jednorazowe podczas pracy z blistrem lub kapsułką. Rękawiczki należy następnie ostrożnie zdjąć, aby uniknąć narażenia skóry, umieścić w zamkniętej polietylenowej torebce plastikowej i usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Następnie należy dokładnie umyć ręce mydłem i wodą. Kobiety w ciąży lub podejrzewające, że mogą być w ciąży, nie powinny dotykać blistra ani kapsułek.
- Kapsułki należy połykać w całości – najlepiej popijając wodą.
- Kapsułki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.
- Kapsułki należy przyjmować w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia.

Przyjmowanie leku

Nie należy próbować wypychać kapsułek z blistra.

Aby wyjąć kapsułkę z blistra:

1. Uchwycić brzeg blistra i delikatnie rozerwać wzdłuż perforacji, aby oddzielić jeden kwadrat blistra od pozostałych.
2. Pociągnąć zaznaczony brzeg folii i całkowicie ją oderwać.
3. Wytrząsnąć kapsułkę na dłoń.
4. Kapsułkę należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą.



Jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami i pacjent jest dializowany, lekarz prowadzący doradzi,

jak i kiedy przyjmować lek Pomalidomide Krka.

Długość leczenia lekiem Pomalidomide Krka

Należy kontynuować cykl leczenia do czasu podjęcia przez lekarza decyzji o zaprzestaniu leczenia.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Pomalidomide Krka

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku pacjent powinien natychmiast powiadomić o tym lekarza lub udać się do szpitala. Pacjent powinien wziąć ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie przyjęcia leku Pomalidomide Krka

Jeśli pacjent pominął przyjęcie leku Pomalidomide Krka w dniu, kiedy lek powinien zostać przyjęty, należy przyjąć kolejną kapsułkę o wyznaczonej porze następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki Pomalidomide Krka.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych, należy przerwać przyjmowanie leku Pomalidomide Krka i natychmiast zwrócić się do lekarza – może być konieczne natychmiastowe leczenie.

- gorączka, dreszcze, ból gardła, kaszel, owrzodzenia w jamie ustnej lub jakiegokolwiek inne objawy zakażenia (z uwagi na mniejszą liczbę białych krwinek, które pomagają zwalczać zakażenie).
- krwawienie lub siniaki występujące bez przyczyny, w tym krwawienie z nosa, jelit lub żołądka (z uwagi na wpływ leku na komórki krwi, zwane płytkami krwi).
- szybki oddech, szybkie tętno, gorączka i dreszcze, oddawanie bardzo niewielkiej ilości lub nieoddawanie moczu, nudności i wymioty, splątanie, utrata przytomności (z powodu zakażenia krwi nazywanego posocznicą lub wstrząsem septycznym).
- ciężka, utrzymująca się lub krwawa biegunka (także z bólem brzucha lub gorączką) wywołana przez bakterie zwane *Clostridium difficile*.
- ból w klatce piersiowej lub ból nóg i obrzęk, szczególnie podudzia i łydki (spowodowane występowaniem zakrzepów krwi).
- płytki oddech (ze względu na ciężkie zakażenia w obrębie klatki piersiowej, zapalenie płuc, niewydolność serca lub zakrzep krwi).
- obrzęk twarzy, ust, języka i gardła, mogące powodować trudności w oddychaniu (z powodu poważnych postaci reakcji alergicznej nazywanych obrzękiem naczynioruchowym i reakcją anafilaktyczną).
- niektóre rodzaje raka skóry (rak płaskonabłonkowy oraz rak podstawnokomórkowy), które mogą powodować zmianę wyglądu skóry lub powstanie narośli na skórze. Jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek zmiany na skórze podczas przyjmowania leku Pomalidomide Krka, należy zgłosić to lekarzowi tak szybko, jak to możliwe.
- nawrót zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, co może spowodować zażółcenie skóry i białek oczu, ciemne zabarwienie moczu, ból brzucha po prawej stronie, gorączkę, nudności i wymioty. Należy natychmiast zwrócić się do lekarza w przypadku zaobserwowania tych objawów.
- rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała, powiększone węzły chłonne i zajęcie innych narządów (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi określana również jako DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek, toksyczna rozplywna martwica naskórka lub zespół Stevensa-Johnsona). W przypadku wystąpienia tych objawów należy natychmiast zaprzestać

stosowania pomalidomidu oraz skontaktować się z lekarzem lub niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną. Patrz również punkt 2.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek z powyższych ciężkich działań niepożądanych, **należy przerwać przyjmowanie leku Pomalidomide Krka i natychmiast zwrócić się do lekarza** – może być konieczne natychmiastowe leczenie.

Inne działania niepożądane

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10):

- Brak tchu (duszność).
- Zakażenia płuc (zapalenie płuc i zapalenie oskrzeli).
- Zakażenia nosa, zatok i gardła wywołane przez bakterie lub wirusy.
- Objawy grypopodobne (grypa).
- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek mogące spowodować niedokrwistość prowadzącą do zmęczenia oraz osłabienia.
- Małe stężenia potasu we krwi (hipokaliemia) mogące powodować osłabienie, kurcze mięśni, bóle mięśni, kołatanie serca, mrowienie lub drętwienie, duszność, zmiany nastroju.
- Duże stężenia cukru we krwi.
- Szybkie i nieregularne bicie serca (migotanie przedsionków).
- Utrata apetytu.
- Zaparcia, biegunka lub nudności.
- Wymioty.
- Ból brzucha.
- Brak energii.
- Trudności w zasypianiu lub utrzymaniu ciągłości snu.
- Zawroty głowy, drżenie.
- Kurcze mięśni, osłabienie mięśni.
- Ból kości, ból pleców.
- Drętwienie, uczucie mrowienia lub pieczenia skóry, bóle rąk lub stóp (neuropatia obwodowa czuciowa).
- Obrzęk ciała, w tym obrzęk rąk i nóg.
- Wysypki.
- Zakażenie dróg moczowych, mogące powodować pieczenie podczas oddawania moczu lub potrzebę częstszego oddawania moczu.

Częste (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10):

- Wywracanie się.
- Krwawienie wewnątrz czaszki.
- Obniżona zdolność do poruszania lub czucia w obrębie rąk, ramion, stóp i nóg z powodu uszkodzenia nerwów (neuropatia obwodowa czuciowo-ruchowa).
- Drętwienie, świąd i mrowienie skóry (parestezje).
- Uczucie wirowania w głowie utrudniające zachowanie prawidłowej pozycji stojącej i prawidłowe poruszanie.
- Obrzmienie wywołane gromadzeniem się płynu.
- Pokrzywka.
- Świąd skóry.
- Półpasiec.
- Zawał serca (ból w klatce piersiowej rozprzestrzeniający się do ramion, szyi, szczęki, uczucie pocenia i braku tchu, nudności lub wymioty).
- Ból w klatce piersiowej, zakażenie w obrębie klatki piersiowej.
- Zwiększone ciśnienie krwi.
- Jednoczesne zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi (pancytopenia), przez co pacjent staje się bardziej podatny na krwawienia i siniaczenie. Może czuć się zmęczony, osłabiony oraz mieć duszności. Pacjent staje się również bardziej podatny na zakażenia.
- Zmniejszenie liczby limfocytów (rodzaju krwinek białych), często wywołane przez zakażenie (limfopenia).

- Małe stężenia magnezu we krwi (hipomagnezemia) mogące powodować zmęczenie, uogólnione osłabienie, kurcze mięśni, drażliwość oraz prowadzić do małych stężeń wapnia we krwi (hipokalcemia), które mogą wywoływać drętwienie i (lub) mrowienie rąk, stóp lub warg, kurcze mięśni, osłabienie mięśni, stany przedomdleniowe, splątanie.
- Małe stężenia fosforanów we krwi (hipofosfatemia) mogące powodować osłabienie mięśni i drażliwość lub splątanie.
- Duże stężenie wapnia we krwi (hiperkalcemia) mogące powodować spowolnienie odruchów i osłabienie mięśni szkieletowych.
- Duże stężenia potasu we krwi mogące powodować nieprawidłowy rytm serca.
- Małe stężenia sodu we krwi mogące powodować zmęczenie i splątanie, drżenie mięśni, drgawki (napady padaczkowe) lub śpiączkę.
- Duże stężenie kwasu moczowego we krwi, które może prowadzić do zapalenia stawów w postaci dny moczanowej.
- Niskie ciśnienie krwi mogące powodować zawroty głowy lub omdlenia.
- Ból lub suchość w jamie ustnej.
- Zmiany w odczuwaniu smaku.
- Obrzmienie brzucha.
- Uczucie splątania.
- Przygnębienie (depresja).
- Utrata przytomności, omdlenie.
- Zmętnienie oka (zaćma).
- Uszkodzenie nerek.
- Niezdolność oddawania moczu.
- Nieprawidłowe wyniki badań wątroby.
- Ból w miednicy.
- Utrata masy ciała.

Niezbyt częste (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100):

- Udar.
- Zapalenie wątroby, które może powodować świąd skóry, zażółcenie skóry i białek oczu (żółtaczka), jasne zabarwienie stolca, ciemne zabarwienie moczu oraz ból brzucha.
- Rozpad komórek nowotworowych prowadzący do uwolnienia się toksycznych związków do krwi (zespół rozpadu guza). Może to prowadzić do problemów z nerkami.
- Niedoczynność tarczycy, która może powodować takie objawy, jak zmęczenie, letarg, osłabienie mięśni, mała częstość akcji serca, zwiększenie masy ciała.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Odrzucenie przeszczepionego narządu miękkiego (takiego jak serce lub wątroba).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Pomalidomide Krka

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Po zakończeniu terapii należy zwrócić niewykorzystany lek farmaceutyczny. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Pomalidomide Krka

- Substancją czynną leku jest pomalidomid.
- Pozostałe składniki kapsułki to izomalt, krospowidon (typ A), niskopodstawiona hydroksypropyloceluloza i stearylofumarany sodu.

Pomalidomide Krka 1 mg kapsułki, twarde:

- Każda kapsułka zawiera 1 mg pomalidomidu.
- Pozostałe składniki otoczki kapsułki to: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), indygotyna (E132) i tusz do nadruku (szelak, żelaza tlenek czarny (E172), potasu wodorotlenek).

Pomalidomide Krka 2 mg kapsułki, twarde:

- Każda kapsułka zawiera 2 mg pomalidomidu.
- Pozostałe składniki otoczki kapsułki to: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), indygotyna (E132) i tusz do nadruku (szelak, tytanu dwutlenek (E171), potasu wodorotlenek).

Pomalidomide Krka 3 mg kapsułki, twarde:

- Każda kapsułka zawiera 3 mg pomalidomidu.
- Pozostałe składniki otoczki kapsułki to: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), indygotyna (E132) i tusz nadruku (szelak, tytanu dwutlenek (E171), potasu wodorotlenek).

Pomalidomide Krka 4 mg kapsułki, twarde:

- Każda kapsułka zawiera 4 mg pomalidomidu.
- Pozostałe składniki otoczki kapsułki to: żelatyna, dwutlenek tytanu (E171), indygotyna (E132) i tusz nadruku (szelak, tytanu dwutlenek (E171), potasu wodorotlenek).

Patrz punkt 2 „Pomalidomide Krka zawiera sól i izomalt”.

Jak wygląda lek Pomalidomide Krka i co zawiera opakowanie

Produkt leczniczy Pomalidomide Krka 1 mg kapsułki twarde (kapsułki)

Kapsułki żelatynowe, twarde, rozmiar 2. Długość kapsułki: $17,3 \pm 0,5$ mm. Korpus kapsułki jest jasnożółty do brązowawożółtego z czarnym oznaczeniem 1. Wieczko kapsułki jest niebieskie. Zawartość kapsułki to proszek o barwie od jasnożółtej do żółtej.

Produkt leczniczy Pomalidomide Krka 2 mg kapsułki twarde (kapsułki)

Kapsułki żelatynowe, twarde, rozmiar 2. Długość kapsułki: $17,3 \pm 0,5$ mm. Korpus kapsułki jest pomarańczowy do brązowawopomarańczowego z białym oznaczeniem 2. Wieczko kapsułki jest niebieskie. Zawartość kapsułki to proszek o barwie od jasnożółtej do żółtej.

Produkt leczniczy Pomalidomide Krka 3 mg kapsułki twarde (kapsułki)

Kapsułki żelatynowe, twarde, rozmiar 2. Długość kapsułki: $17,3 \pm 0,5$ mm. Korpus kapsułki jest niebieskawozielony z białym oznaczeniem 3. Wieczko kapsułki jest niebieskie. Zawartość kapsułki to proszek o barwie od jasnożółtej do żółtej.

Produkt leczniczy Pomalidomide Krka 4 mg kapsułki twarde (kapsułki)

Kapsułki żelatynowe, twarde, rozmiar 2. Długość kapsułki: $17,3 \pm 0,5$ mm. Korpus kapsułki jest jasnoniebieski z białym oznaczeniem 4. Wieczko kapsułki jest niebieskie. Zawartość kapsułki to proszek o barwie od jasnożółtej do żółtej.

Lek Pomalidomide Krka dostępny jest w tekturowych pudełkach zawierających 14 x 1 lub 21 x 1 kapsułkę twardą w blistrach do odrywania, zabezpieczonych przed dostępem dzieci, perforowanych, jednodawkowych (opakowanie kalendarzowe).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.

Τηλ: +30 210 8009111

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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