

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Imnovid 1 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 1 mg pomalidomidu.

Imnovid 2 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 2 mg pomalidomidu.

Imnovid 3 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 3 mg pomalidomidu.

Imnovid 4 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 4 mg pomalidomidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Imnovid 1 mg tvrdé kapsuly

Tmavomodrý nepriehľadný uzáver a žlté nepriehľadné telo s potlačou „POML“ bielym atramentom a „1 mg“ čiernym atramentom, tvrdá želatínová kapsula veľkosti 3.

Imnovid 2 mg tvrdé kapsuly

Tmavomodrý nepriehľadný uzáver a oranžové nepriehľadné telo s potlačou „POML 2 mg“ bielym atramentom, tvrdá želatínová kapsula veľkosti 1.

Imnovid 3 mg tvrdé kapsuly

Tmavomodrý nepriehľadný uzáver a zelené nepriehľadné telo s potlačou „POML 3 mg“ bielym atramentom, tvrdá želatínová kapsula veľkosti 1.

Imnovid 4 mg tvrdé kapsuly

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

Dávkovanie

Pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom

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

Pomalidomid sa podáva v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom, ako je zobrazené v tabuľke 1.

Odporúčaná začiatková dávka bortezomibu je 1,3 mg/m² raz denne podávaná intravenózne alebo subkutánne, v dňoch uvedených v tabuľke 1. Odporúčaná dávka dexametazónu je raz denne 20 mg užívaná perorálne, v dňoch uvedených v tabuľke 1.

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

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

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

* Pre informácie pre pacientov > 75 rokov pozri Osobitné populácie

Úprava dávky pomalidomidu alebo prerušenie jeho podávania

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

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

Tabuľka 2. Pokyny pre úpravu dávky pomalidomidu[∞]

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

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

* V prípade neutropénie má lekár zvážiť použitie rastových faktorov.

**ANC – absolútny počet neutrofilov

***CBC – kompletný krvný obraz

Tabuľka 3. Zníženie dávky pomalidomidu[∞]

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

[∞]Zníženie dávky v tejto tabuľke je aplikovateľné na pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom a na pomalidomid v kombinácii s dexametazónom.

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

Silné inhibítory CYP1A2

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

Úprava dávky bortezomibu alebo prerušenie jeho podávania

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

Úprava dávky dexametazónu alebo prerušenie jeho podávania

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

Tabuľka 4. Pokyny pre úpravu dávky dexametazónu

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

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

Tabuľka 5. Zníženie dávky dexametazónu

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

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

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

Pomalidomid v kombinácii s dexametazónom

Odporúčaná začiatková dávka je 4 mg pomalidomidu raz denne užívaná perorálne v dňoch 1 až 21 každého 28-dňového cyklu.

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

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

Úprava dávky pomalidomidu alebo prerušenie jeho podávania

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

Úprava dávky dexametazónu alebo prerušenie jeho podávania

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

Tabuľka 6. Zníženie dávky dexametazónu

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

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

Osobitné populácie

Starší ľudia

Nie je potrebná žiadna úprava dávky pomalidomidu.

Pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom

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

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

Pomalidomid v kombinácii s dexametazónom

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

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

Porucha funkcie pečene

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

Porucha funkcie obličiek

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

Pediatrická populácia

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

Mimo schválených indikácií sa pomalidomid skúmal u detí vo veku 4 až 18 rokov s rekurentnými alebo progresívnymi nádormi mozgu, výsledky klinických štúdií však neumožnili dospieť k záveru, že prínosy takéhoto použitia prevažujú nad rizikami. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

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

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

4.3 Kontraindikácie

- Gravidita.
- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, pokiaľ nie sú splnené všetky podmienky programu prevencie tehotenstva (*Pregnancy Prevention Program*, PPP) (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Mužskí pacienti, ktorí nie sú schopní dodržiavať alebo splňať požadované antikoncepcné opatrenia (pozri časť 4.4).
- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Teratogenita

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

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

Kritériá pre ženy, ktoré nemôžu otehotnieť

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

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

Poradenstvo

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

- Uvedomuje si očakávané teratogénne riziko pre plod.

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

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

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

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

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

Antikoncepcia

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

Nasledovné príklady sa môžu považovať za príklady vhodných metód antikoncepcie:

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

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

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

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

Tehotenský test

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

Pred začatím liečby

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

Sledovanie a ukončenie liečby

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

Ďalšie preventívne opatrenia

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

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

Zdravotnícki pracovníci a ošetrojúci personál majú pri narábaní s blistrom alebo kapsulou používať jednorazové rukavice. Ženy, ktoré sú tehotné alebo majú podozrenie, že by mohli byť tehotné, nesmú s blistrom alebo s kapsulou narábať (pozri časť 6.6).

Edukačné materiály, obmedzenia predpisovania a vydávania lieku

Držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne zdravotníckym pracovníkom edukačné materiály, ktorých cieľom je, aby boli schopní poradiť pacientom, ako zabrániť vplyvom pomalidomidu na plod, zdôrazniť upozornenia týkajúce sa očakávaných teratogénnych účinkov pomalidomidu, poskytnúť rady týkajúce sa antikoncepcie pred začatím liečby a poskytnúť usmernenia o potrebe vykonania tehotenských testov. Predpisujúci lekár musí informovať pacienta o očakávanom teratogénnom riziku a o prísnych opatreniach na prevenciu tehotenstva stanovených Programom prevencie tehotenstva a poskytnúť pacientom príslušnú edukačnú príručku pre pacienta, kartu pacienta a/alebo ekvivalentnú

pomôcku podľa dohody s príslušným štátnym orgánom. V spolupráci s príslušným štátnym orgánom sa zaviedol program kontrolovaného prístupu, ktorý zahŕňa používanie karty pacienta a/alebo ekvivalentnej pomôcky na predpisovanie a/alebo kontrolu výdaja lieku a zbieranie informácií o indikácii za účelom sledovania používania lieku mimo schválenej indikácie v rámci národného územia. V ideálnom prípade sa má tehotenský test, predpísanie a výdaj lieku uskutočniť v rovnaký deň. U žien, ktoré môžu otehotnieť, sa má výdaj pomalidomidu uskutočniť v priebehu 7 dní od predpisania a po negatívnom výsledku tehotenského testu uskutočneného pod dohľadom lekára. Pre ženy, ktoré môžu otehotnieť, sa môže na jednom lekárskom predpise predpísať liek na obdobie maximálne 4 týždňov liečby podľa schválených indikačných dávkovacích režimov schválených pre jednotlivé indikácie (pozri časť 4.2), a pre všetkých ostatných pacientov sa môže predpísať na jednom lekárskom predpise na maximálne 12 týždňov.

Hematologické príhody

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

Tromboembolické príhody

U pacientov užívajúcich pomalidomid buď v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom alebo v kombinácii s dexametazónom sa vyvinuli venózne tromboembolické príhody (predovšetkým hlboká žilová trombóza a pľúcna embólia) a arteriálne trombotické príhody (infarkt myokardu a cerebrovaskulárna príhoda) (pozri časť 4.8). Pacienti so známymi rizikovými faktormi pre tromboembolizmus – vrátane predchádzajúcej trombózy – majú byť dôkladne monitorovaní. Je potrebné prijať opatrenia na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia). Pacientom a lekárom sa odporúča pozorne sledovať prejavy a príznaky tromboembolizmu. Pacientov je potrebné poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyvinú príznaky, ako je dýchavičnosť, bolesť na hrudníku, opuchy rúk alebo nôh. Odporúča sa antikoagulačná liečba (pokiaľ nie je kontraindikovaná); (ako je kyselina acetylsalicylová, warfarín, heparín alebo klopidoogrel), predovšetkým u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi trombózy. Rozhodnutie o prijatí profylaktických opatrení sa má uskutočniť po dôkladnom zhodnotení základných rizikových faktorov u jednotlivých pacientov. V klinických štúdiách dostávali pacienti profylakticky kyselinu acetylsalicylovú alebo alternatívnu antitrombotickú liečbu. Použitie erytropoetických látok prináša riziko trombotických príhod vrátane tromboembolizmu. Preto sa erytropoetické látky, ako aj iné látky, ktoré môžu zvyšovať riziko tromboembolických príhod, majú používať opatrne.

Poruchy činnosti štítnej žľazy

Pozorovali sa prípady hypotyreózy. Pred začatím liečby sa odporúča optimalizovať kontrolu pridružených (komorbidných) ochorení, ktoré ovplyvňujú činnosť štítnej žľazy. Odporúča sa základné počiatočné a potom priebežné monitorovanie činnosti štítnej žľazy.

Periférna neuropatia

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

Významná srdcová dysfunkcia

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

Syndróm z rozpadu nádoru

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

Druhé primárne malignity

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

Alergické reakcie a závažné kožné reakcie

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

Závrat a zmätenosť

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

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

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

Poruchy funkcie pečene

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

Infekcie

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

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

V súvislosti s používaním pomalidomidu boli hlásené prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie vrátane smrteľných prípadov. PML bola hlásená niekoľko mesiacov až niekoľko rokov po začatí liečby pomalidomidom. Vo všeobecnosti boli tieto prípady hlásené u pacientov, ktorí súbežne užívali dexametazón alebo predtým podstupovali liečbu inou imunosupresívnou chemoterapiou. Lekári majú pacientov pravidelne sledovať a u pacientov s novými alebo so zhoršujúcimi sa neurologickými, kognitívnymi alebo behaviorálnymi prejavmi alebo symptómami majú pri diferenciálnej diagnostike zvážiť PML. Pacientom sa má tiež odporučiť, aby informovali svojho partnera alebo opatrovateľov o svojej liečbe, pretože môžu spozorovať príznaky, ktoré si pacient neuvedomuje.

Hodnotenie PML má byť založené na neurologickom vyšetrení, zobrazení mozgu magnetickou rezonanciou a analýze cerebrospinálnej tekutiny na prítomnosť DNA vírusu JC (JCV) polymerázovou reťazovou reakciou (PCR) alebo biopsiou mozgu s testovaním na JCV. Polymerázová reťazová reakcia s negatívnym nálezom na prítomnosť JCV ešte PML nevylučuje. Ak nie je možné stanoviť žiadnu alternatívnu diagnózu, môže byť potrebné dodatočné sledovanie a hodnotenie.

Ak existuje podozrenie na PML, ďalšie užívanie lieku musí byť pozastavené až do vylúčenia PML. Ak sa PML potvrdí, podávanie pomalidomidu sa musí natrvalo ukončiť.

Obsah sodíka

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv pomalidomidu na iné lieky

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

Vplyv iných liekov na pomalidomid

Pomalidomid je čiastočne metabolizovaný prostredníctvom CYP1A2 a CYP3A4/5. Je tiež substrátom pre P-glykoproteín. Súbežné podávanie pomalidomidu s ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A4/5 a P-gp, alebo s karbamazepínom, silným induktorom CYP3A4/5, nemalo žiadny klinicky významný účinok na expozíciu pomalidomidom. Súbežné podávanie silného inhibítora CYP1A2 fluvoxamínu s pomalidomidom za prítomnosti ketokonazolu zvýšilo strednú expozíciu pomalidomidom o 107 % s 90 % intervalom spoľahlivosti [91 % až 124 %] v porovnaní s pomalidomidom a ketokonazolom. V druhej štúdii na hodnotenie vplyvu samotného inhibítora

CYP1A2 na metabolické zmeny, zvýšilo podávanie fluvoxamínu samotného s pomalidomidom strednú expozíciu pomalidomidom o 125 % s 90% intervalom spoľahlivosti [98 % až 157 %] v porovnaní s pomalidomidom samotným. Ak sa súbežne s pomalidomidom podávajú silné inhibítory CYP1A2 (napr. ciprofloxacín, enoxacín a fluvoxamín), znížte dávku pomalidomidu o 50 %.

Dexametazón

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť/Antikoncepcia u mužov a žien

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

Gravidita

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pomalidomid má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri užívaní pomalidomidu sa pozorovali príznaky ako je únava, znížená hladina vedomia, zmätenosť a závrat. V prípade výskytu týchto príznakov majú byť pacienti poučení, aby počas liečby pomalidomidom nevedli vozidlá, neobsluhovali stroje ani nevykonávali nebezpečné činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom

Najčastejšie hlásené poruchy krvi a lymfatického systému boli neutropénia (54,0 %), trombocytopénia (39,9 %) a anémia (32,0 %). Ďalšie najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie zahŕňali periférnu senzorickú neuropatiu (48,2 %), únavu (38,8 %), hnačku (38,1 %), zápchu (38,1 %), a periférny edém (36,3 %). Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa boli poruchy krvi a lymfatického systému vrátane neutropénie (47,1 %), trombocytopénie (28,1 %) a anémie (15,1 %). Najčastejšie hlásená závažná nežiaduca reakcia bola pneumónia (12,2 %). Ostatné hlásené vážne nežiaduce reakcie zahŕňali pyrexiu (4,3 %), infekcie dolných dýchacích ciest (3,6 %), chrípku (3,6 %), pľúcnu embóliu (3,2 %), fibriláciu predsiení (3,2 %) a akútne poškodenie obličiek (2,9 %).

Pomalidomid v kombinácii s dexametazónom

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

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

Prehľad nežiaducich reakcií v tabuľke

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

Frekvencie sú definované podľa platnej smernice ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); a menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a neznáme (frekvenciu nie je možné stanoviť).

Tabuľka 7 Nežiaduce reakcie (ADR) hlásené v klinických skúšaníach a v období po uvedení lieku na trh

Kombinácia liečby	Pomalidomid/ bortezomib/dexametazón		Pomalidomid/ dexametazón	
Trieda orgánových systémov/ Preferovaný termín	Všetky ADR	ADR 3.-4. stupňa	Všetky ADR	ADR 3.-4. stupňa
Infekcie a nákazy				
Pneumónia	Veľmi časté	Veľmi časté	-	-
Pneumónia (bakteriálne, vírusové a plesňové infekcie, vrátane oportúnnych infekcií)	-	-	Veľmi časté	Časté
Bronchitída	Veľmi časté	Časté	Časté	Menej časté
Infekcia horných dýchacích ciest	Veľmi časté	Časté	Časté	Časté
Vírusová infekcia horných dýchacích ciest	Veľmi časté	-	-	-
Sepsa	Časté	Časté	-	-

Kombinácia liečby	Pomalidomid/ bortezomib/dexametazón		Pomalidomid/ dexametazón	
Trieda orgánových systémov/ Preferovaný termín	Všetky ADR	ADR 3.-4. stupňa	Všetky ADR	ADR 3.-4. stupňa
Septický šok	Časté	Časté	-	-
Neutropenická sepsa	-	-	Časté	Časté
Kolitída spôsobená <i>Clostridium difficile</i>	Časté	Časté	-	-
Bronchopneumónia	-	-	Časté	Časté
Infekcia dýchacích ciest	Časté	Časté	Časté	Časté
Infekcia dolných dýchacích ciest	Časté	Časté	-	-
Pľúcna infekcia	Časté	Menej časté	-	-
Chríпка	Veľmi časté	Časté	-	-
Bronchiolitída	Časté	Časté	-	-
Infekcia močových ciest	Veľmi časté	Časté	-	-
Nazofaryngitída	-	-	Časté	-
Herpes zoster	-	-	Časté	Menej časté
Reaktivácia hepatitídy B	-	-	Neznáme*	Neznáme*
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)				
Bazocelulárny karcinóm	Časté	Menej časté	-	-
Bazocelulárny karcinóm kože	-	-	Menej časté	Menej časté
Skvamocelulárny karcinóm kože	-	-	Menej časté	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému				
Neutropénia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Trombocytopénia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Leukopénia	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté	Časté
Anémia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Febrilná neutropénia	Časté	Časté	Časté	Časté
Lymfopénia	Časté	Časté	-	-
Pancytopenia	-	-	Časté*	Časté*
Poruchy imunitného systému				
Angioedém	-	-	Časté*	Menej časté*
Urtikária	-	-	Časté*	Menej časté*
Anafylaktická reakcia	Neznáme*	Neznáme*	-	-
Rejekcia transplantovaného solídneho orgánu	Neznáme*	-	-	-
Poruchy endokrinného systému				
Hypotyreóza	Menej časté*	-	-	-
Poruchy metabolizmu a výživy				
Hypokaliémia	Veľmi časté	Časté	-	-
Hyperglykémia	Veľmi časté	Časté	-	-
Hypomagneziémia	Časté	Časté	-	-
Hypokalciémia	Časté	Časté	-	-
Hypofosfatémia	Časté	Časté	-	-
Hyperkaliémia	Časté	Časté	Časté	Časté
Hyperkalciémia	Časté	Časté	-	-
Hyponatrémia	-	-	Časté	Časté
Znížená chuť do jedla	-	-	Veľmi časté	Menej časté

Kombinácia liečby	Pomalidomid/ bortezomib/dexametazón		Pomalidomid/ dexametazón	
Trieda orgánových systémov/ Preferovaný termín	Všetky ADR	ADR 3.-4. stupňa	Všetky ADR	ADR 3.-4. stupňa
Hyperurikémia	-	-	Časté*	Časté*
Syndróm z rozpadu nádoru	-	-	Menej časté *	Menej časté *
Psychické poruchy				
Nespavosť	Veľmi časté	Časté	-	-
Depresia	Časté	Časté	-	-
Stav zmätenosti	-	-	Časté	Časté
Poruchy nervového systému				
Periférna senzorická neuropatia	Veľmi časté	Časté	Časté	Menej časté
Závrat	Veľmi časté	Menej časté	Časté	Menej časté
Tremor	Veľmi časté	Menej časté	Časté	Menej časté
Synkopa	Časté	Časté	-	-
Periférna senzomotorická neuropatia	Časté	Časté	-	-
Parestézia	Časté	-	-	-
Dysgeúzia	Časté	-	-	-
Znížená hladina vedomia	-	-	Časté	Časté
Intrakraniálne krvácanie	-	-	Časté*	Menej časté*
Cerebrovaskulárna príhoda	-	-	Menej časté*	Menej časté*
Poruchy oka				
Katarakta	Časté	Časté	-	-
Poruchy ucha a labyrintu				
Vertigo	-	-	Časté	Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
Fibrilácia predsieni	Veľmi časté	Časté	Časté*	Časté*
Srdcové zlyhanie	-	-	Časté*	Časté*
Infarkt myokardu	-	-	Časté*	Menej časté*
Poruchy ciev				
Hlboká žilová trombóza	Časté	Menej časté	Časté	Menej časté
Hypotenzia	Časté	Časté	-	-
Hypertenzia	Časté	Časté	-	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
Dyspnoe	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté	Časté
Kašeľ	Veľmi časté	-	Veľmi časté	Menej časté
Pľúcna embólia	Časté	Časté	Časté	Menej časté
Epistaxa	-	-	Časté*	Menej časté*
Intersticiálna pľúcna choroba	-	-	Časté*	Menej časté*
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
Hnačka	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté	Časté
Vracanie	Veľmi časté	Časté	Časté	Časté
Nauzea	Veľmi časté	Menej časté	Veľmi časté	Menej časté
Zápcha	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté	Časté
Bolesť brucha	Veľmi časté	Časté	-	-
Bolesť hornej časti brucha	Časté	Menej časté	-	-
Stomatitída	Časté	Menej časté	-	-
Sucho v ústach	Časté	-	-	-

Kombinácia liečby	Pomalidomid/ bortezomib/dexametazón		Pomalidomid/ dexametazón	
Trieda orgánových systémov/ Preferovaný termín	Všetky ADR	ADR 3.-4. stupňa	Všetky ADR	ADR 3.-4. stupňa
Plynatosť	Časté	Menej časté	-	-
Krvácanie z gastrointestinálneho traktu	-	-	Časté	Menej časté
Poruchy pečene a žlčových ciest				
Hyperbilirubinémia	-	-	Menej časté	Menej časté
Hepatitída	-	-	Menej časté*	-
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
Vyrážka	Veľmi časté	Časté	Časté	Časté
Svrbenie	-	-	Časté	-
Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami	-	-	Neznáme*	Neznáme*
Toxická epidermálna nekrolýza	-	-	Neznáme*	Neznáme*
Stevensov-Johnsonov syndróm	-	-	Neznáme*	Neznáme*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
Svalová slabosť	Veľmi časté	Časté	-	-
Bolesť chrbta	Veľmi časté	Časté	-	-
Bolesť v kostiach	Časté	Menej časté	Veľmi časté	Časté
Svalové kŕče	Veľmi časté	-	Veľmi časté	Menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest				
Akútne poškodenie obličiek	Časté	Časté	-	-
Chronické poškodenie obličiek	Časté	Časté	-	-
Retencia moču	Časté	Časté	Časté	Menej časté
Renálne zlyhanie	-	-	Časté	Časté
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				
Bolesť v panve			Časté	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
Únava	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté	Časté
Pyrexia	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté	Časté
Periférny edém	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté	Časté
Bolesť hrudníka nekardiálneho pôvodu	Časté	Časté	-	-
Edém	Časté	Časté	-	-
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Časté	Časté	Časté	Časté
Úbytok telesnej hmotnosti	Časté	Časté	-	-
Znížený počet neutrofilov	-	-	Časté	Časté
Znížený počet bielych krviniek	-	-	Časté	Časté
Znížený počet trombocytov	-	-	Časté	Časté
Zvýšené hladiny kyseliny močovej v krvi	-	-	Časté*	Menej časté*
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu				
Pád	Časté	Časté	-	-

* Hlásené počas používania po uvedení lieku na trh

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Frekvencie uvedené v tejto časti sú z klinických štúdií u pacientov liečených pomalidomidom v kombinácii buď s borteomibom a dexametazónom (Pom + Btz + Dex) alebo s dexametazónom (Pom + Dex).

Teratogenita

Pomalidomid je štrukturálne príbuzný s talidomidom. Talidomid je známa ľudská teratogénna účinná látka, ktorá spôsobuje závažné život ohrozujúce vrodené chyby. Zistilo sa, že pomalidomid je teratogénny u potkanov aj králikov, keď sa podáva počas obdobia hlavnej organogenézy (pozri časti 4.6 a 5.3). Ak sa pomalidomid užíva počas gravidity, očakáva sa u ľudí teratogénny účinok pomalidomidu (pozri časť 4.4).

Neutropénia a trombocytopénia

Neutropénia sa vyskytla až u 54,0 % pacientov (Pom + Btz + Dex) (47,1 % (Pom + Btz + Dex) 3. alebo 4. stupňa). Neutropénia viedla k vysadeniu liečby pomalidomidom u 0,7 % pacientov a málokedy bola závažná.

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

Trombocytopénia sa vyskytla u 39,9 % (Pom + Btz + Dex) pacientov a u 27,0 % (Pom + Dex) pacientov. Trombocytopénia bola 3. alebo 4. stupňa u 28,1 % (Pom + Btz + Dex) pacientov a 20,7 % (Pom + Dex) pacientov, viedla k prerušeniu podávania pomalidomidu u 0,7 % (Pom + Btz + Dex) pacientov a u 0,7 % (Pom + Dex) pacientov a bola závažná u 0,7 % (Pom + Btz + Dex) a 1,7 % (Pom + Dex) pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Neutropénia a trombocytopénia mali tendenciu sa vyskytovať častejšie v priebehu prvých 2 cyklov liečby pomalidomidom v kombinácii buď s borteomibom a dexametazónom alebo s dexametazónom.

Infekcia

Infekcia bola najčastejšou nehematologickou toxicitou.

Infekcia sa vyskytla u 83,1 % (Pom + Btz + Dex) pacientov a u 55,0 % (Pom + Dex) pacientov (34,9 % (Pom + Btz + Dex) a 24,0 % (Pom + Dex) bolo 3. a 4. stupňa). Infekcie horných dýchacích ciest a pneumónia boli najčastejšie vyskytujúce sa infekcie. Fatálne infekcie (5. stupeň) sa vyskytovali u 4,0 % (Pom + Btz + Dex) pacientov a u 2,7 % (Pom + Dex) pacientov. Infekcie viedli k vysadeniu pomalidomidu u 3,6 % (Pom + Btz + Dex) pacientov a u 2,0 % (Pom + Dex) pacientov.

Tromboembolické príhody

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

Venózne tromboembolické príhody (VTE) sa vyskytli u 12,2 % (Pom + Btz + Dex) a u 3,3 % (Pom + Dex) pacientov (5,8 % (Pom + Btz + Dex) a 1,3 % (Pom + Dex) bolo 3. a 4. stupňa). VTE bola hlásená ako závažná u 4,7 % (Pom + Btz + Dex) a u 1,7 % (Pom + Dex) pacientov, neboli hlásené žiadne fatálne reakcie a VTE súvisela s vysadením pomalidomidu až u 2,2 % (Pom + Btz + Dex) pacientov.

Periférna neuropatia - pomalidomid v kombinácii s borteomibom a dexametazónom

Pacienti s prebiehajúcou periférnou neuropatiou $\geq$ 2. stupňa s bolesťami vyskytujúcimi sa 14 dní pred randomizáciou boli vylúčení z klinických štúdií. Periférna neuropatia sa vyskytla u 55,4 % pacientov (10,8 % 3. stupňa, 0,7 % 4. stupňa). Miera výskytu upravená vzhľadom na expozíciu bola porovnateľná vo všetkých liečebných skupinách. Približne 30 % pacientov s periférnou neuropatiou malo v minulosti prejavy neuropatie. Periférna neuropatia viedla k ukončeniu liečby borteomibom

u približne 14,4 % pacientov, pomalidomidom u 1,8 % a dexametazónom u 1,8 % pacientov v ramene s Pom + Btz + Dex a 8,9 % pacientov v ramene s Btz + Dex.

Periférna neuropatia - pomalidomid v kombinácii s dexametazónom

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

Krvácanie

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

Alergické reakcie a závažné kožné reakcie

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

Pediatrická populácia

Nežiaduce reakcie hlásené u pediatrických pacientov (vo veku od 4 do 18 rokov) s rekurentnými alebo progresívnymi nádormi mozgu zodpovedali známemu profilu bezpečnosti pomalidomidu u dospelých pacientov (pozri časť 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Pri skúmaní pomalidomidu v dávkach až 50 mg vo forme jednorazovej dávky u zdravých dobrovoľníkov neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce reakcie súvisiace s predávkovaním. Pri skúmaní dávok 10 mg vo forme viacnásobných dávok jedenkrát denne u pacientov s mnohopočetným myelómom neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce reakcie súvisiace s predávkovaním. Toxicitou limitujúcou dávkou bola myelosupresia. V štúdiách sa zistilo, že pomalidomid sa odstránil hemodialýzou.

V prípade predávkovania sa odporúča podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Cells, NK) a inhibuje tvorbu prozápalových cytokínov (napr. TNF- α a IL-6) monocytmi. Pomalidomid tiež inhibuje angiogénzu blokovaním migrácie a adhézie endotelových buniek.

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pomalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom

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

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

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

Zhrnutie dát celkovej účinnosti je uvedené v tabuľke 8 s uzávierkou údajov 26. októbra 2017. Kaplanova-Meierova krivka pre parameter PFS pre populáciu ITT je zobrazená na obrázku 1.

Tabuľka 8. Zhrnutie údajov celkovej účinnosti

	Pom + Btz + LD-Dex (N = 281)	Btz + LD-Dex (N = 278)
PFS (v mesiacoch)		
Medián ^a času (95 % CI) ^b	11,20 (9,66; 13,73)	7,10 (5,88; 8,48)
HR ^c (95 % CI), p-hodnota ^d	0,61 (0,49; 0,77), < 0,0001	

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

Btz = bortezomib; CI = Interval spoľahlivosti – *Confidence interval*; CR = Úplná odpoveď – *Complete response*; DoR = Doba odpovede – *Duration of response*; HR = Pomer rizika – *Hazard Ratio*; LD-Dex = nízka dávka dexametazónu – *low-dose dexamethasone*; OR = podiel pravdepodobnosti – *Odds ratio*; ORR = Celková miera odpovede – *Overall response rate*; PFS = Prežívanie bez progresie ochorenia – *Progression free survival*; POM = pomalidomid; PR = čiastočná odpoveď – *Partial Response*; sCR = Striktná kompletná odpoveď – *Stringent complete response* VGPR = Veľmi dobrá čiastočná odpoveď – *Very good partial response*.

^a Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

^b 95 % CI okolo mediánu.

^c Založené na úmerných modeloch rizika podľa Coxa.

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

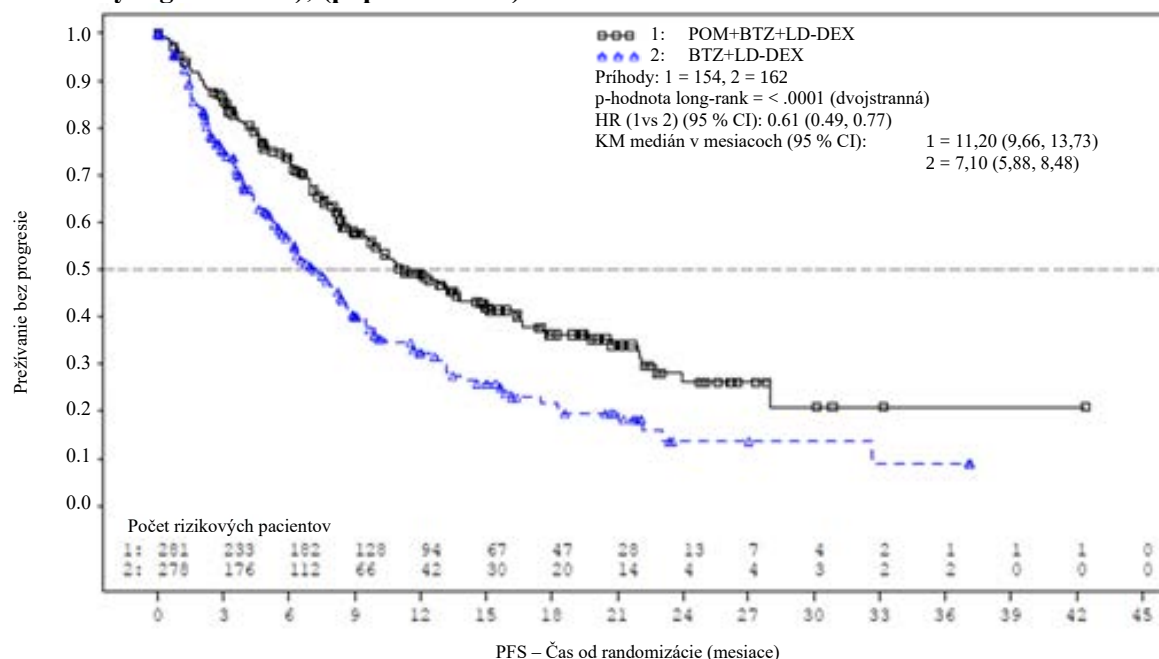
^e Podiel pravdepodobnosti je pre Pom + Btz + LD-Dex:Btz + LD-Dex.

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

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

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

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



Dátum uzávierky údajov: 26. Okt 2017

V záverečnej analýze celkového prežívania (*Overall Survival, OS*) s uzávierkou údajov 13. mája 2022 (medián obdobia sledovania 64,5 mesiacov) bol medián času OS z Kaplanovho-Meierovho odhadu 35,6 mesiacov pre skupinu Pom + Btz + LD-Dex a 31,6 mesiacov pre skupinu Btz + LD-Dex; HR = 0,94; 95 % CI: -0,77; 1,15, s celkovou mierou výskytu 70,0 %. Analýza OS sa neupravovala tak, aby zohľadňovala následné terapie.

Pomalidomid v kombinácii s dexametazónom

Účinnosť a bezpečnosť pomalidomidu v kombinácii s dexametazónom sa vyhodnocovala v multicentrickej, randomizovanej, nezaslepanej štúdií fázy III (CC-4047-MM-003), v ktorej sa porovnávala liečba pomalidomidom s nízkou dávkou dexametazónu (Pom + LD-Dex) s vysokou dávkou samotného dexametazónu (HD-Dex) u predtým liečených dospelých pacientov s relabovaným a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorým boli podané minimálne dva predchádzajúce terapeutické režimy, vrátane oboch lenalidomidu a bortezomibu, a preukázali progresiu ochorenia pri poslednej liečbe. Do štúdie bolo zaradených celkovo 455 pacientov: 302 do skupiny Pom + LD-Dex a 153 do skupiny HD-Dex. Väčšina pacientov bola mužského pohlavia (59 %) a belosi (79 %); medián veku pre celkovú populáciu bol 64 rokov (min, max: 35, 87 rokov).

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

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

Parameter PFS bol hodnotený v niekoľkých významných podskupinách: pohlavie, rasa, ECOG výkonnostný stav, faktory stratifikácie (vek, ochorenie populácie, predchádzajúce anti-myelómové terapie [2, > 2]), vybrané prognosticky významné parametre (východisková hladina

beta-2 mikroglobulínu, východiskové hladiny albumínu, východisková porucha funkcie obličiek a cytogenetické riziko) a expozícia a refraktérnosť k predchádzajúcim anti-myelómovým terapiám. Bez ohľadu na hodnotenú podskupinu bola hodnota PFS zvyčajne zhodná s hodnotami, ktoré sa pozorovali v populácii ITT v oboch liečebných skupinách.

PFS je zhrnuté v tabuľke 9 pre populáciu ITT. Kaplanova-Meierova krivka pre parameter PFS pre populáciu ITT je zobrazená na obrázku 2.

Tabuľka 9. Čas prežívania bez progresie hodnotené IRAC na základe IMWG kritérií (stratifikovaný log-rank test); (populácia ITT)

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

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

^a Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

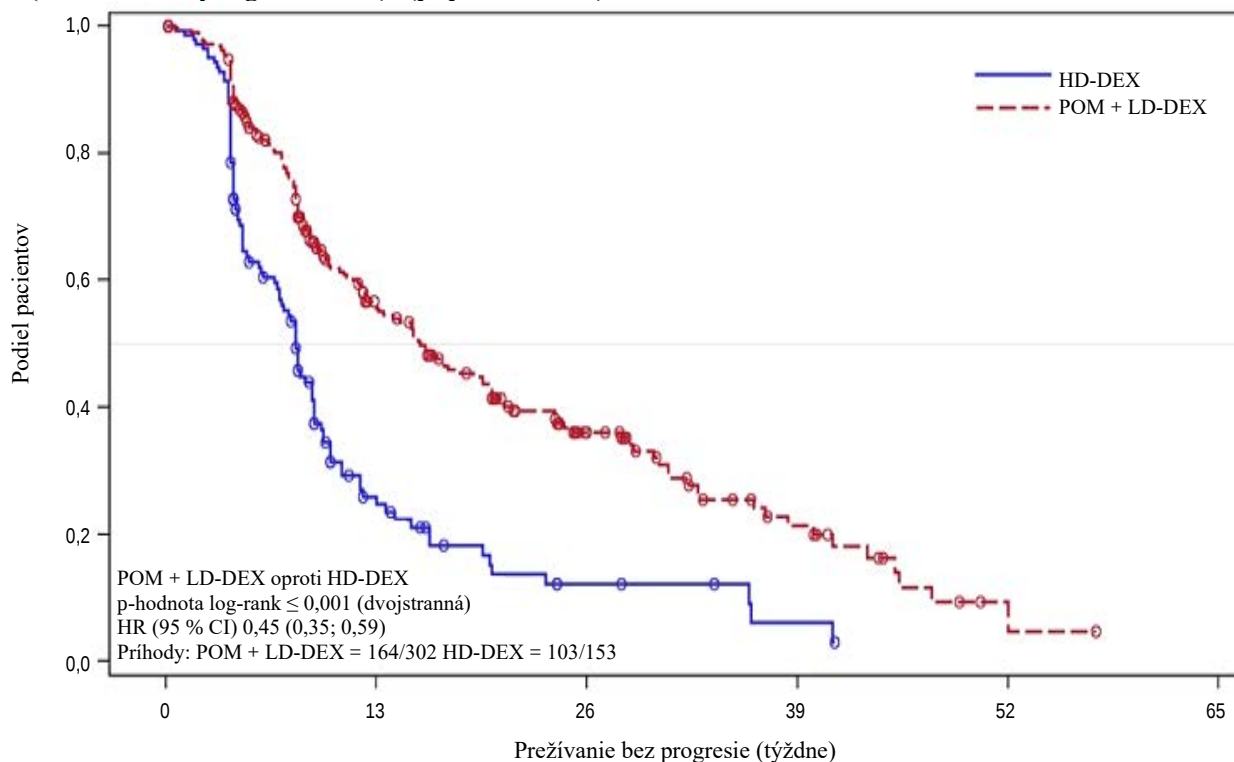
^b 95 % interval spoľahlivosti týkajúci sa mediánu času prežívania bez progresie.

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

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

Dátum uzávierky údajov: 7. september 2012

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



Dátum uzávierky údajov: 7. september 2012

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

Celkové prežívanie je zhrnuté v tabuľke 10 pre populáciu ITT. Kaplanova-Meierova krivka pre OS pre populáciu ITT je zobrazená na obrázku 3.

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

Tabuľka 10. Celkové prežívanie: populácia ITT

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

Poznámka: CI = interval spoľahlivosti. NE = Neodhadnuteľné.

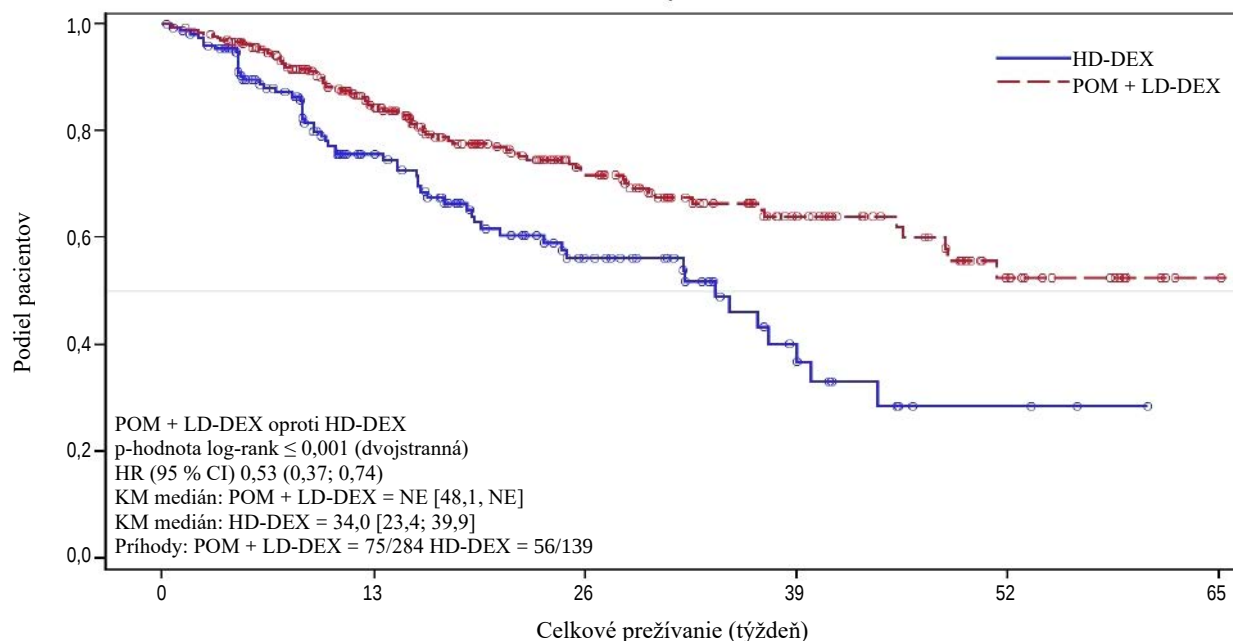
^a Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

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

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

^d p-hodnota vychádza z nestratifikovaného log-rank testu.
Dátum uzávierky údajov: 7. september 2012

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



Dátum uzávierky údajov: 7. september 2012

Pediatrická populácia

V otvorenej štúdii fázy 1 s jednou skupinou so zvyšovaním dávky s pediatrickými pacientmi bola maximálna tolerovaná dávka (MTD) a/alebo odporúčaná dávka pomalidomidu vo fáze 2 (RP2D) stanovená na 2,6 mg/m²/deň podávaná perorálne v 1. až 21. deň opakovaného 28-dňového cyklu.

Účinnosť nebola preukázaná v multicentrickej, otvorenej štúdii fázy 2 v paralelných skupinách, ktorá sa vykonala s 52 pediatrickými pacientmi vo veku od 4 do 18 rokov liečených pomalidomidom s rekurentným alebo progresívnym gliómom vysokého stupňa, meduloblastómom, ependymómom alebo s difúznym vnútorným pontinovým gliómom (DIPG) s primárnym výskytom v centrálnom nervovom systéme (CNS).

V štúdii fázy 2 dvaja pacienti v skupine s gliómom vysokého stupňa (N = 19) dosiahli odpoveď definovanú protokolom. Jeden z týchto pacientov dosiahol čiastočnú odpoveď (PR) a druhý pacient dosiahol dlhodobu stabilnú chorobu (SD), čo viedlo k objektívnej odpovedi (OR) a dlhodobej miere SD 10,5 % (95 % CI: 1,3; 33,1). Jeden pacient v skupine s ependymómom (N = 9) dosiahol dlhodobú SD, čo viedlo k OR a dlhodobej miere SD 11,1 % (95 % CI: 0,3; 48,2). V skupine s difúznym vnútorným pontinovým gliómom (DIPG) (N = 9) ani v skupine s meduloblastómom (N = 9) sa nepozorovala žiadna potvrdená OR ani dlhodobé SD u žiadneho z hodnotiteľných pacientov. Žiadna zo 4 paralelných skupín hodnotených v tejto štúdii fázy 2 nedosiahla primárny koncový ukazovateľ objektívnej odpovede ani miery dlhodobo stabilného ochorenia.

Celkový profil bezpečnosti pomalidomidu u pediatrických pacientov zodpovedal známemu profilu bezpečnosti u dospelých. Farmakokinetické (FK) parametre boli hodnotené v integrovanej FK analýze v rámci štúdií fázy 1 a fázy 2 a zistilo sa, že nepreukazujú žiadne významné rozdiely oproti tým, ktoré sa pozorovali u dospelých pacientov (pozri časť 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Súbežné podávanie s jedlom s vysokým obsahom tukov a vysokým obsahom kalórií spomaľuje rýchlosť absorpcie, čo znižuje stredné plazmatické $C_{\max}$ približne o 27 %, čo má však minimálny účinok na celkovú mieru absorpcie s 8 %-ným znížením strednej AUC. Preto sa pomalidomid môže podávať bez ohľadu na príjem jedla.

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

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

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

Eliminácia

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

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

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

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

Populačná farmakokinetika (FK)

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

Pediatrická populácia

Po jednorazovej perorálnej dávke pomalidomidu u detí a mladých dospelých s rekurentným alebo progresívnym primárnym nádorom mozgu bol medián $T_{\max}$ 2 až 4 hodiny po podaní dávky a zodpovedal hodnotám geometrickému priemeru $C_{\max}$ (CV %) 74,8 (59,4 %), 79,2 (51,7 %) a 104 (18,3 %) ng/ml pri dávkach 1,9; 2,6 a 3,4 mg/m², v uvedenom poradí. Hodnoty AUC_{0-24} a $\text{AUC}_{0-\infty}$ vykazovali podobné tendencie, pričom celková expozícia bola v rozsahu približne 700 až 800 h ng/ml pri 2 nižších dávkach a približne 1 200 h ng/ml pri vysokej dávke. Odhadované polčasy rozpadu boli v rozsahu približne 5 až 7 hodín.

Neboli žiadne jednoznačné tendencie pripísateľné stratifikácii podľa veku a užívania steroidu v MTD.

Celkovo údaje naznačujú, že hodnota AUC sa zvýšila takmer úmerne zvýšeniu dávky pomalidomidu, zatiaľ čo zvýšenie hodnoty $C_{\max}$ bolo celkovo nižšie ako proporcionálne.

Farmakokinetika pomalidomidu po perorálnom podaní dávok od 1,9 mg/m²/deň do 3,4 mg/m²/deň bola stanovená u 70 pacientov vo veku od 4 do 20 rokov v integrovanej analýze v rámci štúdie vo fáze 1 a vo fáze 2 v prípade rekurentných alebo progresívnych nádorov mozgu u pediatrických pacientov. Profily koncentrácie a času pomalidomidu boli adekvátne opísané pomocou jedno-kompartimentového FK modelu s absorpciou a elimináciou prvého rádu. Pomalidomid vykazoval lineárnu a časovo invariantnú FK so strednou variabilitou. Typickými hodnotami CL/F , V_c/F , K_a , času oneskorenia pomalidomidu boli 3,94 l/h, 43,0 l, 1,45 h⁻¹ a 0,454 h, v uvedenom poradí. Polčas terminálnej eliminácie pomalidomidu bol 7,33 hodín. Okrem plochy telesného povrchu (BSA, body surface area) žiaden z testovaných kovariantov vrátane veku a pohlavia nemal vplyv na FK pomalidomidu. Hoci sa zistilo, že BSA je štatisticky významný kovariant CL/F a V_c/F pomalidomidu, vplyv BSA na parametre expozície sa nepovažoval za klinicky významný.

Celkovo neexistuje žiaden významný rozdiel vo FK pomalidomidu pri porovnaní pediatrických a dospelých pacientov.

Starší ľudia

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie po opakovanom podaní dávky

U potkanov bolo chronické podávanie pomalidomidu v dávkach 50, 250 a 1 000 mg/kg/deň počas 6 mesiacov dobre tolerované. Žiadne nežiaduce nálezy sa nezistili až do 1 000 mg/kg/deň (175-násobok pomeru expozície v porovnaní s klinickou dávkou 4 mg).

U opíc sa pomalidomid hodnotil v štúdiách po opakovanom podaní dávky trvajúcich až 9 mesiacov. V týchto štúdiách vykazovali opice väčšiu citlivosť na účinky pomalidomidu ako potkany. Primárne toxicity pozorované u opíc súviseli s hematopoetickými/lymforetikulárnymi systémami. V 9-mesačnej štúdii u opíc s dávkami 0,05; 0,1 a 1 mg/kg/deň bola pri dávke 1 mg/kg/deň pozorovaná u 6 zvierat morbidita a predčasná eutanázia a tieto účinky boli pripisované imunosupresívnym účinkom (stafylokoková infekcia, znížený počet lymfocytov v periférnej krvi, chronický zápal hrubého čreva, histologická lymfoidná deplécia a hypocelularita kostnej drene) pri vysokých expozíciách pomalidomidu (15-násobok pomeru expozície v porovnaní s klinickou dávkou 4 mg). Tieto imunosupresívne účinky mali za následok predčasnú eutanáziu u 4 opíc z dôvodu zlého zdravotného stavu (vodnatá stolica, nechutenstvo, znížený príjem jedla a úbytok hmotnosti); histopatologické hodnotenie týchto zvierat preukázalo chronický zápal hrubého čreva a atrofiu klkov tenkého čreva. Stafylokoková infekcia sa pozorovala u 4 opíc; 3 z týchto zvierat odpovedali na antibiotickú liečbu a 1 zomrelo bez liečby. Okrem toho nálezy zhodné s akútnou myeloidnou leukémiou viedli k eutanázii u 1 opice; klinické pozorovania a klinická patológia a/alebo zmeny kostnej drene pozorované u tohto zvierat'a zodpovedali imunosupresii. Minimálna alebo mierna proliferácia žľčovodu so súvisiacimi zvýšenými hladinami ALP a GGT sa pozorovali pri dávke 1 mg/kg/deň. Hodnotenie zotavených zvierat naznačilo, že všetky nálezy súvisiace s liečbou boli reverzibilné po 8 týždňoch od ukončenia dávkovania, s výnimkou proliferácie intrahepatálneho žľčovodu pozorovanej u 1 zvierat'a v skupine

s dávkou 1 mg/kg/deň. Hladina bez pozorovaného nežiaduceho účinku (*No Observed Adverse Effect Level* - NOAEL) bola 0,1 mg/kg/deň (0,5-násobok pomeru expozície v porovnaní s klinickou dávkou 4 mg).

Genotoxicita/karcinogenita

Pomalidomid nebol mutagénny v bakteriálnych a cicavčích mutačných testoch a neindukoval chromozomálne aberácie v lymfocytoch ľudskej periférnej krvi ani tvorbu mikronukleov v polychromatických erythrocytoch v kostnej dreni potkanov, ktorým sa podávali dávky až 2 000 mg/kg/deň. Štúdie karcinogenity sa neuskutočnili.

Fertilita a včasný embryonálny vývoj

V štúdiu fertility a včasného embryonálneho vývoja u potkanov bol pomalidomid podávaný samcom a samicami v dávkach 25, 250 a 1 000 mg/kg/deň. Vyšetrenie maternice počas 13. gestačného dňa preukázalo zníženie priemerného počtu živých embryí a zvýšenie postimplantačných strát pri všetkých hladinách dávky. Preto NOAEL pre tieto pozorované účinky bola < 25 mg/kg/deň (AUC_{24h} bolo 39 960 ng•h/ml (nanogram•hodina/mililitre) pri tejto najnižšej testovanej dávke a pomer expozície bol 99-násobkom v porovnaní s klinickou dávkou 4 mg). Pri liečbe samcov v tejto štúdiu boli samce parené s neliečenými samicami, všetky parametre maternice boli porovnateľné s kontrolami. Na základe týchto výsledkov boli pozorované účinky pripísané liečbe samíc.

Embryo-fetálny vývoj

Zistilo sa, že pomalidomid je teratogénny u potkanov a králikov, keď sa podáva počas obdobia hlavnej organogenézy. V štúdiu embryofetálnej vývojovej toxicity u potkanov sa pri všetkých hladinách dávky (25, 250 a 1 000 mg/kg/deň) pozorovali malformácie ako chýbajúci močový mechúr, chýbajúca štítina žľaza a fúzia a chybné pripojenie lumbálnych a hrudných stavcových elementov (centrálny a/alebo neurálny oblúk).

V tejto štúdiu sa nepozorovala žiadna maternálna toxicita. Preto bola maternálna NOAEL 1 000 mg/kg/deň a NOAEL pre vývojovú toxicitu bola < 25 mg/kg/deň (AUC_{24h} bola 34 340 ng•h/ml v 17. gestačnom dni pri najnižšej testovanej dávke a pomer expozície bol 85-násobkom v porovnaní s klinickou dávkou 4 mg). U králikov spôsobil pomalidomid pri dávkach pohybujúcich sa od 10 do 250 mg/kg embryo-fetálne vývojové malformácie. Zvýšený výskyt srdcových anomálií sa pozoroval pri všetkých dávkach s významným zvýšením pri dávke 250 mg/kg/deň. Pri dávke 100 a 250 mg/kg/deň sa pozorovalo mierne zvýšenie postimplantačnej straty a mierne zníženie telesnej hmotnosti plodu. Pri dávke 250 mg/kg/deň sa pozorovali malformácie plodu, ktoré zahŕňali anomálie končatín (ohnutá a/alebo stočená predná a/alebo zadná končatina, nepripojený alebo chýbajúci prst) a súvisiace skeletálne malformácie (neosifikovaná záprstná kosť, chybné pripojená falanga a záprstná kosť, chýbajúci prst, neosifikovaná falanga a krátka neosifikovaná alebo ohnutá píšťala); stredne závažná dilatácia laterálnej komory v mozgu; abnormálne umiestnenie pravej subklavikulárnej artérie; chýbajúci stredný lalok pľúc; nízko uložená oblička; zmenená morfológia pečene; nekompletná alebo neosifikovaná panva; zvýšený priemer nadpočetných hrudných rebier a znížený priemer osifikovaných priehlavkov. Mierne zníženie prírastku maternálnej telesnej hmotnosti, významné zníženie triglyceridov a významné zníženie absolútnej a relatívnej hmotnosti sleziny sa pozorovali pri dávke 100 a 250 mg/kg/deň. Maternálna NOAEL bola 10 mg/kg/deň a vývojová NOAEL bola < 10 mg/kg/deň (AUC_{24h} bola 418 ng•h/ml 19. gestačný deň pri tejto najnižšej testovanej dávke, ktorá bola podobná ako hodnota získaná pri klinickej dávke 4 mg).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

manitol (E421)
škrob, predželatinovaný
stearyl-fumarát sodný

Obal kapsuly:

Imnovid 1 mg tvrdé kapsuly

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

Imnovid 2 mg tvrdé kapsuly

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

Imnovid 3 mg tvrdé kapsuly

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

Imnovid 4 mg tvrdé kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171)
indigotín (E132)
brilantná modrá FCF (E133)
biely atrament

Tlačové farbivo

Biely atrament (všetky sily tvrdých kapsúl Innovidu)

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

Čierny atrament (Imnovid 1 mg tvrdé kapsuly)

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Veľkosť balenia 14 alebo 21 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Zdravotnícki pracovníci a ošetrojúci personál majú pri narábaní s blistrom alebo kapsulou používať jednorazové rukavice. Následne sa rukavice opatrne odstránia, aby sa zabránilo kontaktu s kožou, uložia sa do uzatvárateľného plastového polyetylénového vrečka a zlikvidujú sa v súlade s národnými požiadavkami. Ruky sa následne dôkladne umyjú vodou a mydlom. Ženy, ktoré sú tehotné alebo majú podozrenie, že by mohli byť tehotné, nesmú s blistrom alebo s kapsulou narábať (pozri časť 4.4).

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Imnovid 1 mg tvrdé kapsuly

EU/1/13/850/001

EU/1/13/850/005

Imnovid 2 mg tvrdé kapsuly

EU/1/13/850/002

EU/1/13/850/006

Imnovid 3 mg tvrdé kapsuly

EU/1/13/850/003

EU/1/13/850/007

Imnovid 4 mg tvrdé kapsuly

EU/1/13/850/004

EU/1/13/850/008

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 05. augusta 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. apríla 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Holandsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

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

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

• Plán riadenia rizík (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

1. Držiteľ rozhodnutia o registrácii v spolupráci s príslušnými štátnymi orgánmi má dohodnúť podrobnosti programu kontrovaného prístupu a tento program musí implementovať na národnej úrovni, aby sa zabezpečilo, že:

- Pred uvedením lieku na trh dostanú všetci lekári, ktorí plánujú predpisovať Imnovid a všetci lekárnici, ktorí môžu Imnovid vydávať, Priamu komunikáciu (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) zdravotníckym pracovníkom, ako je opísané nižšie.
- Pred predpisovaním lieku (v prípade potreby, a po dohode s príslušným štátnym orgánom, aj pred výdajom) dostanú všetci zdravotnícki pracovníci, ktorí plánujú predpisovať (a vydávať) Imnovid, Edukačný balík pre zdravotníckych pracovníkov, ktorý bude obsahovať:
 - o Príručku pre zdravotníckych pracovníkov
 - o Príručku pre pacientov
 - o Kartu pacienta

- Formuláre informovanosti o rizikách
 - Informácie o tom, kde možno nájsť najnovší súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC)
- 2. Držiteľ rozhodnutia o registrácii zavedie v každom členskom štáte program prevencie tehotenstva (PPP). Podrobnosti PPP sa majú v každom členskom štáte schváliť v spolupráci s príslušnými štátnymi orgánmi a zaviesť do užívania pred uvedením lieku na trh.
- 3. Pred uvedením lieku na trh má držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodnúť s príslušným štátnym orgánom v každom členskom štáte finálne znenie Priamej komunikácie zdravotníckym pracovníkom a Edukačného balíka pre zdravotníckych pracovníkov a zabezpečiť, aby materiály obsahovali kľúčové prvky, ktoré sú opísané nižšie.
- 4. Držiteľ rozhodnutia o registrácii má dohodnúť v každom členskom štáte implementáciu programu kontrolovaného prístupu.

Kľúčové prvky, ktoré je potrebné zahrnúť

Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom (pred uvedením na trh)

Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom bude pozostávať z dvoch častí:

- Hlavná časť textu schválená Výbor pre lieky na humánne použitie (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)
- Špecifické národné požiadavky odsúhlasené príslušným štátnym orgánom, ktoré sa budú týkať:
 - distribúcie lieku;
 - postupov na zabezpečenie, aby sa vykonali všetky príslušné opatrenia pred výdajom Imnovidu.

Edukačný balíček pre zdravotníckych pracovníkov

Edukačný balíček pre zdravotníckych pracovníkov majú obsahovať nasledovné prvky:

Edukačný balíček pre zdravotníckeho pracovníka

- Stručné informácie o pomalidomide
- Maximálnu dĺžku predpísanej liečby:
 - 4 týždne pre ženy, ktoré môžu otehotnieť
 - 12 týždňov pre mužov a ženy, ktoré nemôžu otehotnieť
- Nutnosť vyhnúť sa expozícii plodu z dôvodu teratogénnych účinkov pomalidomidu u zvierat a očakávaného teratogénneho účinku pomalidomidu u ľudí
- Pokyny pre zdravotníckych pracovníkov a ošetrojúci personál týkajúce sa zaobchádzania s blistrom alebo s kapsulou Imnovidu
- Povinnosti zdravotníckych pracovníkov, ktorí plánujú predpísať alebo vydať Imnovid
 - Potreba poskytnúť komplexné odporúčania a poradenstvo pre pacientov
 - Zabezpečiť, že pacienti budú schopní dodržiavať požiadavky bezpečného používania Imnovidu
 - Potreba poskytnúť pacientom vhodnú edukačnú príručku pre pacienta, kartu pacienta a/alebo ekvivalentnú pomôcku.
- Bezpečnostné poradenstvo týkajúce sa všetkých pacientov
 - Opis a liečba trombocytopénie vrátane miery výskytu z klinických štúdií
 - Opis a liečba srdcového zlyhávania
 - Spôsob vydania pomalidomidu po jeho predpísaní podľa podmienok schválených na národnej úrovni.
 - Všetky nepoužité kapsuly sa majú po ukončení liečby vrátiť lekárnikovi
 - Pacient nemá počas liečby Imnovidom (ani počas prerušenia podávania) a minimálne 7 dní po jej ukončení darovať krv
- Opis PPP a kategorizácia pacientov na základe pohlavia a reprodukčného potenciálu
 - Algoritmus implementácie PPP
 - Definícia žien, ktoré môžu otehotnieť, a postupy predpisujúceho lekára, ak si nie je istý

- Bezpečnostné poradenstvo pre ženy, ktoré môžu otehotnieť
 - o Nutnosť vyhnúť sa expozícii plodu
 - o Opis PPP
 - o Potreba účinnej antikoncepcie (a to aj v prípade, ak má žena amenoreu) a definícia účinnej antikoncepcie
 - o Ak pacientka potrebuje zmeniť alebo ukončiť metódu antikoncepcie má informovať:
 - Lekára predpisujúceho antikoncepciu o tom, že užíva pomalidomid
 - Lekára predpisujúceho pomalidomid o tom, že ukončila alebo zmenila metódu antikoncepcie
 - o Režim tehotenských testov
 - Poradenstvo ohľadom vhodných testov
 - Pred začatím liečby
 - Počas liečby na základe metódy antikoncepcie
 - Po ukončení liečby
 - o Potreba okamžite ukončiť liečbu Imnovidom pri podozrení na tehotenstvo
 - o Potreba okamžite informovať ošetrojúceho lekára pri podozrení na tehotenstvo
- Bezpečnostné poradenstvo pre mužov
 - o Nutnosť vyhnúť sa expozícii plodu
 - o Potreba používania kondómov, ak je sexuálna partnerka muža tehotná, alebo môže otehotnieť a nepoužíva účinnú antikoncepciu (a to aj v prípade, ak muž podstúpil vazektómiu)
 - Počas liečby Imnovidom
 - Počas minimálne 7 dní po poslednej dávke
 - o Počas liečby (ani počas prerušení podávania) a počas minimálne 7 dní po ukončení liečby Imnovidom nemá darovať spermu ani spermie
 - o Ak partnerka muža otehotnie počas obdobia, kedy muž užíva Imnovid, alebo krátko po ukončení užívania Imnovidu, má muž okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára
- Požiadavky v prípade tehotenstva
 - o Pokyny na okamžité ukončenie liečby Imnovidom u pacientky, u ktorej existuje podozrenie na tehotenstvo
 - o Potreba poslať pacientku lekárovi so špecializáciou alebo skúsenosťami v teratológii a diagnostike, ktorý situáciu vyhodnotí a poskytne poradenstvo
 - o Miestne kontaktné údaje na okamžité hlásenie akéhokoľvek podozrenia na tehotenstvo
- Miestne kontaktné údaje na hlásenie nežiaducich reakcií

Príručky pre pacientov

Príručky pre pacientov majú byť v 3 variantoch:

- Príručka pre ženy, ktoré môžu otehotnieť a ich partnera
- Príručka pre ženy, ktoré nemôžu otehotnieť
- Príručka pre mužov

Všetky príručky pre pacientov majú obsahovať nasledovné prvky:

- Pomalidomid je teratogénny u zvierat, a očakáva sa teratogénny účinok u ľudí
- Pomalidomid môže spôsobovať trombocytopéniu a sú potrebné pravidelné krvné vyšetrenia
- Opis karty pacienta a jej nevyhnutnosť
- Pokyny na zaobchádzanie s Imnovidom pre pacientov, opatrovateľov a rodinných príslušníkov
- Národné alebo iné platné špecifické spôsoby vydávania Imnovidu po jeho predpísaní
- Pacient nesmie dávať Imnovid žiadnej inej osobe
- Pacient nesmie darovať krv počas liečby (vrátane obdobia prerušení podávania) a počas minimálne 7 dní po ukončení liečby Imnovidom
- Pacient má povedať svojmu lekárovi o akýchkoľvek nežiaducich udalostiach
- Všetky nepoužívané kapsuly sa majú na konci liečby vrátiť lekárnikovi

Prostredníctvom vhodnej príručky sa majú poskytnúť aj nasledovné informácie:

Príručka pre ženy, ktoré môžu otehotnieť

- Nutnosť vyhnúť sa expozícii plodu
- Opis PPP
- Potreba účinnej antikoncepcie a definícia účinnej antikoncepcie
- Ak pacientka potrebuje zmeniť alebo ukončiť metódu antikoncepcie musí informovať:
 - o Lekára predpisujúceho antikoncepciu o tom, že užíva pomalidomid
 - o Lekára predpisujúceho pomalidomid o tom, že ukončila alebo zmenila metódu antikoncepcie
- Režim tehotenských testov
 - o Pred začatím liečby
 - o Počas liečby (vrátane prerušení podávania) minimálne každé 4 týždne, okrem prípadu potvrdenej sterilizácie vajíčkovodov
 - o Po ukončení liečby
- Potreba okamžite ukončiť liečbu Imnovidom pri podozrení na tehotenstvo
- Potreba okamžite informovať ošetrojúceho lekára pri podozrení na tehotenstvo

Príručka pre mužov

- Nutnosť vyhnúť sa expozícii plodu
- Potreba používania kondómov, ak je sexuálna partnerka muža tehotná, alebo môže otehotnieť a nepoužíva účinnú antikoncepciu (a to aj v prípade, keď muž podstúpil vazektómiu)
 - o Počas liečby Imnovidom (vrátane prerušení podávania)
 - o Počas minimálne 7 dní po poslednej dávke
- Informácia o tom, že ak partnerka muža otehotnie, má muž okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára
- Počas liečby (ani počas prerušení podávania) a počas minimálne 7 dní po ukončení liečby Imnovidom nemá darovať spermu ani spermie

Karta pacienta alebo ekvivalentná pomôcka

Karta pacienta má obsahovať nasledovné prvky:

- Potvrdenie, že prebehlo vhodné osobné poradenstvo
- Dokumentáciu o reprodukčnom potenciáli
- Okienko (alebo podobný útvar), ktoré lekár zaškrtnie, aby potvrdil, že pacientka používa účinnú metódu antikoncepcie (ak ide o ženu, ktorá môže otehotnieť)
- Dátumy a výsledky tehotenských testov

Formuláre informovanosti o rizikách

Majú byť 3 typy formulárov informovanosti o rizikách, pre:

- Ženy, ktoré môžu otehotnieť
- Ženy, ktoré nemôžu otehotnieť
- Mužov

Všetky formuláre informovanosti o rizikách majú obsahovať nasledovné prvky:

- upozornenie o teratogenite
- pacienti dostali vhodné osobné poradenstvo pred začiatkom liečby
- potvrdenie, že pacient rozumie riziku týkajúceho sa pomalidomidu a opatreniam PPP
- dátum osobného poradenstva
- údaje o pacientovi, podpis a dátum
- meno predpisujúceho lekára, podpis a dátum
- cieľ tohto dokumentu, t. j. ako je uvedené v PPP: "Cieľom formulára informovanosti o rizikách je chrániť pacientov a prípadné plody tak, že sa zabezpečí, aby boli pacienti plne informovaní a chápali riziko teratogenity a ďalšie nežiaduce reakcie spojené s používaním pomalidomidu.

Tento dokument nie je zmluva a nikoho nezaväzuje zodpovednosti v súvislosti s bezpečným používaním lieku a prevenciou expozície plodu."

Formuláre informovanosti o rizikách pre ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú obsahovať aj:

- Potvrdenie, že lekár pacientku poučil o nasledovnom:
 - potrebe vyhnúť sa expozícii plodu
 - že, ak je tehotná alebo plánuje otehotnieť, nesmie užívať pomalidomid
 - že, rozumie nutnosti vyhnúť sa užívaniu pomalidomidu počas tehotenstva a bez prerušenia dodržiavať účinné metódy antikoncepcie, a to minimálne 4 týždne pred začatím liečby, počas celého trvania liečby a minimálne 4 týždne po ukončení liečby
 - že, ak potrebuje zmeniť metódu antikoncepcie alebo ju ukončiť, má informovať:
 - lekára, ktorý jej predpisuje antikoncepciu, že užíva Imnovid
 - lekára, ktorý jej predpisuje Imnovid, že prestala používať antikoncepciu alebo zmenila metódu antikoncepcie
 - o potrebe tehotenských testov, t. j. pred liečbou, minimálne každé 4 týždne počas liečby a po liečbe
 - o potrebe okamžite ukončiť užívanie Imnovidu pri podozrení na tehotenstvo
 - o potrebe okamžite kontaktovať svojho lekára pri podozrení na tehotenstvo
 - o tom, aby liek nedávala žiadnej inej osobe
 - o tom, aby počas liečby (vrátane prerušení podávania) a minimálne 7 dní po ukončení liečby Imnovidom nedarovala krv
 - o tom, aby po ukončení liečby vrátila nepoužité kapsuly lekárnikovi

Formuláre informovanosti o rizikách pre ženy, ktoré nemôžu otehotnieť, majú obsahovať aj:

- Potvrdenie, že lekár pacientku poučil o nasledovnom:
 - o tom, aby liek nedávala žiadnej inej osobe
 - o tom, aby počas liečby (vrátane prerušení podávania) a minimálne 7 dní po ukončení liečby Imnovidom nedarovala krv
 - o tom, aby po ukončení liečby vrátila nepoužité kapsuly lekárnikovi

Formuláre informovanosti o rizikách pre mužov majú obsahovať aj:

- Potvrdenie, že lekár pacienta poučil o nasledovnom:
 - potrebe vyhnúť sa expozícii plodu
 - o tom, že pomalidomid sa nachádza v sperme, a o potrebe používať kondóm, ak je sexuálna partnerka muža tehotná alebo je žena, ktorá môže otehotnieť a nepoužíva účinnú antikoncepciu (a to aj v prípade, ak muž podstúpil vazektómiu)
 - že ak jeho partnerka otehotnie, má o tom okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára a vždy používať kondóm
 - o tom, aby liek nedával žiadnej inej osobe
 - že počas liečby (vrátane prerušení podávania) a minimálne 7 dní po ukončení liečby Imnovidom nemá darovať krv alebo spermu
 - o tom, aby po ukončení liečby vrátil nepoužité kapsuly lekárnikovi

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Imnovid 1 mg tvrdé kapsuly

pomalidomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 1 mg pomalidomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 tvrdých kapsúl

21 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

Dvojrozmerný čiarový kód bude doplnený

www.imnovid-eu-pil.com

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

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

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Imnovid 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Imnovid 1 mg tvrdé kapsuly

pomalidomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Imnovid 2 mg tvrdé kapsuly

pomalidomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 2 mg pomalidomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 tvrdých kapsúl

21 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB ACESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

Dvojrozmerný čiarový kód bude doplnený

www.imnovid-eu-pil.com

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

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

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Imnovid 2 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Imnovid 2 mg tvrdé kapsuly

pomalidomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Imnovid 3 mg tvrdé kapsuly

pomalidomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 3 mg pomalidomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 tvrdých kapsúl

21 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

Dvojrozmerný čiarový kód bude doplnený

www.imnovid-eu-pil.com

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Imnovid 3 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Imnovid 3 mg tvrdé kapsuly

pomalidomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Imnovid 4 mg tvrdé kapsuly

pomalidomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 4 mg pomalidomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 tvrdých kapsúl

21 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

Dvojrozmerný čiarový kód bude doplnený

www.imnovid-eu-pil.com

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Imnovid 4 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Imnovid 4 mg tvrdé kapsuly

pomalidomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

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

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

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

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Innovid a na čo sa používa

Čo je Innovid

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

Na čo sa Innovid používa

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

Imnovid sa používa s:

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

alebo

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

Čo je mnohopočetný myelóm

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

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

Ako Imnovid pôsobí

Imnovid pôsobí viacerými odlišnými spôsobmi:

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

Výhody užívania Imnovidu s bortezomibom a dexametazónom

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

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

Výhody užívania Imnovidu s dexametazónom

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

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Imnovid

Neužívajte Imnovid:

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

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

Upozornenia a opatrenia

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

- ak ste mali niekedy v minulosti krvné zrazeniny. Počas liečby liekom Imnovid ste vystavený zvýšenému riziku vzniku krvných zrazenín vo vašich žilách a tepnách. Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste užívali ďalšie lieky (napr. warfarín) alebo nižšiu dávku Imnovid na zníženie pravdepodobnosti, že sa u vás vyskytnú krvné zrazeniny.
- ak ste niekedy mali alergickú reakciu ako je vyrážka, svrbenie, opuch, závrat alebo sťažené dýchanie počas užívania príbuzných liekov nazývaných „talidomid“ alebo „lenalidomid“.
- ak ste mali infarkt, srdcové zlyhanie, máte problémy s dýchaním, alebo ak fajčíte, máte vysoký krvný tlak alebo vysoké hladiny cholesterolu.

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

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

Kedykoľvek počas vašej liečby alebo po nej informujte ihneď svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás vyskytne rozmazané alebo dvojité videnie, strata zraku, ťažkosti pri rozprávaní, slabosť v ramenách alebo nohách, zmena spôsobu chôdze alebo problémy s rovnováhou, pretrvávajúca necitlivosť, znížená citlivosť alebo strata citlivosti, strata pamäti alebo zmätenosť. Vo všetkých prípadoch môže ísť o príznaky závažného a potenciálne smrteľného ochorenia mozgu známeho ako progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). Ak sa u vás tieto príznaky vyskytli pred liečbou Imnovidom, informujte svojho lekára o akýchkoľvek zmenách týchto príznakov.

Po ukončení liečby musíte všetky nepoužívané kapsuly vrátiť do lekárne.

Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie – informácie pre ženy a mužov

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

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

Ženy

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

Ak môžete otehotnieť:

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

Ak otehotníte napriek preventívnym opatreniam:

- musíte ihneď ukončiť liečbu a okamžite informovať svojho lekára.

Dojčenie

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

Muži

Imnovid prechádza do mužskej spermy.

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

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

Darovanie krvi a vyšetrenia krvi

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

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

Váš lekár vás požiada o krvný test:

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

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

Deti a dospievajúci

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

Iné lieky a Imnovid

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

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

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Imnovid obsahuje sodík

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

3. Ako užívať Imnovid

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

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

Kedy užívať Imnovid v kombinácii s iným liekom

Imnovid s bortezomibom a dexametazónom

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

IMN: Imnovid; **BOR:** Bortezomib; **DEX:** Dexametazón

Cyklus 1 až 8

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

Cyklus 9 a ďalšie

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

- Po ukončení každého 3-týždňového cyklu začnite nový.

Imnovid v kombinácii iba s dexametazónom

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

IMN: Imnovid; **DEX:** Dexametazón

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

- Po ukončení každého 4-týždňového cyklu začnite nový.

Koľko Imnovidu užívať s ďalšími liekmi

Imnovid s borteomibom a dexametazónom

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

Imnovid v kombinácii iba s dexametazónom

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

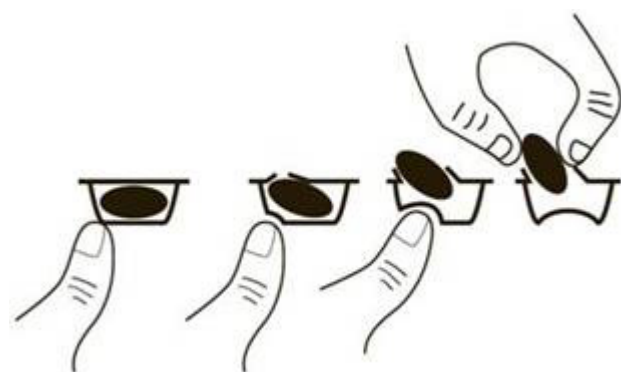
Váš lekár vám môže znížiť dávku Imnovidu, borteomibu alebo dexametazónu, alebo zastaviť liečbu jedným alebo viacerými liekmi na základe výsledkov vašich krvných testov, vášho celkového stavu, iných liekov, ktoré môžete užívať (napr. ciprofloxacín, enoxacín a fluvoxamín) alebo ak sa u vás objavia vedľajšie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

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

Ako užívať Imnovid

- Kapsuly nerozlamujte, neotvárajte ani nerozhýzajte. Ak príde prášok z rozlomenej kapsuly do kontaktu s kožou, okamžite a dôkladne si umyte kožu mydlom a vodou.
- Zdravotnícki pracovníci, ošetrojúci personál a rodinní príslušníci majú pri narábaní s blistrom alebo kapsulou používať jednorazové rukavice. Následne sa rukavice opatrne odstránia, aby sa zabránilo kontaktu s kožou, uložia sa do uzatvárateľného plastového polyetylénového vrečka a zlikvidujú sa v súlade s národnými požiadavkami. Ruky sa následne dôkladne umyjú vodou a mydlom. Ženy, ktoré sú tehotné alebo majú podozrenie, že by mohli byť tehotné, nesmú s blistrom alebo s kapsulou narábať.
- Kapsuly prehltajte celé, najlepšie je ich zapíť vodou.
- Kapsuly môžete užívať buď s jedlom alebo bez jedla.
- Kapsuly užívajte každý deň približne v rovnakom čase.

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



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

Trvanie liečby Imnovidom

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

Ak užijete viac Imnovidu, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Imnovid

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Závažné vedľajšie účinky

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

- horúčka, zimnica, bolesť hrdla, kašeľ, vredy v ústnej dutine alebo akékoľvek iné príznaky infekcie (spôsobenej nižším počtom bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekcii),
- krvácanie alebo podliatiny bez príčiny, zahŕňajúce krvácanie z nosa a krvácanie z čriev alebo zo žalúdka (z dôvodu vplyvu na krvinky nazývané „krvné doštičky“),
- zrýchlené dýchanie, zrýchlený pulz, horúčka alebo zimnica, malé až žiadne množstvo moča, závrat a vracanie, zmätenosť, bezvedomie (z dôvodu infekcie krvi nazývanej sepsa alebo septický šok),
- závažná, pretrvávajúca alebo krvavá hnačka (pravdepodobne s bolesťou brucha alebo horúčkou) spôsobená baktériou nazývanou *Clostridium difficile*,
- bolesť na hrudi alebo bolesť nôh a opuch, predovšetkým predkolení alebo lýtok (spôsobené krvnými zrazeninami),
- dýchavičnosť (kvôli závažnej infekcii na hrudi, zápalu pľúc, srdcovému zlyhaniu alebo krvnej zrazenine),
- opuch tváre, pier, jazyka a hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním (v dôsledku závažných typov alergických reakcií nazývaných angioedém a anafylaktická reakcia),
- určité typy nádorov kože (spinocelulárny karcinóm kože a bazocelulárny karcinóm kože), ktoré môžu spôsobiť zmeny vo vzhľadu kože alebo kožné výrastky. Ak si v priebehu užívania Imnovidu všimnete akýchkoľvek zmien na koži, informujte čo najskôr svojho lekára.
- znovuoobjavenie sa infekcie hepatitídy B, ktorá môže spôsobiť žltnutie kože a očí, tmavohnedo sfarbený moč, bolesť na pravej strane brucha, horúčku a pocit nevoľnosti alebo vracanie. Okamžite informujte svojho lekára, ak si všimnete ktorýkoľvek z týchto príznakov.
- rozšírená vyrážka, vysoká telesná teplota, zväčšené lymfatické uzliny a postihnutie ďalších telesných orgánov (lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi, ktorá je tiež známa ako syndróm DRESS alebo syndróm precitlivenosti na liek, toxická epidermálna nekrolýza alebo Stevensov-Johnsonov syndróm). Ak sa u vás prejavia tieto príznaky, prestaňte pomalidomid užívať a ihneď kontaktujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku starostlivosť. Pozri aj časť 2.

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

Ďalšie vedľajšie účinky

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

- dýchavičnosť (dyspnoe)
- infekcie pľúc (pneumónia alebo bronchitída),
- infekcie nosa, prínosových dutín alebo hrdla spôsobené baktériou alebo vírusmi,
- príznaky podobné chrípke (chrípka),
- nízky počet červených krviniek, ktorý môže zapríčiniť anémiu spôsobujúcu únavu a slabosť,
- nízke hodnoty draslíka v krvi (hypokaliémia), ktoré môžu spôsobiť slabosť, svalové kŕče, svalové bolesti, búšenie srdca (palpitácie), pocit brnenia alebo znecitlivenia, dýchavičnosť (dyspnoe), zmeny nálad,
- vysoká hladina cukru v krvi,
- rýchly a nepravidelný srdcový rytmus (fibrilácia predsiení),
- strata chuti do jedla,
- zápcha, hnačka alebo nevoľnosť,
- nevoľnosť (vracanie),
- bolesť brucha,
- nedostatok energie,
- problémy so zaspávaním alebo spánkom,
- závrat, tras,

- svalové kŕče, svalová slabosť,
- bolesť kostí, bolesť chrbta,
- necitlivosť, pocit brnenia alebo pálenia na koži, bolesti v rukách alebo chodidlách (periférna senzorická neuropatia),
- opuch tela, vrátane opuchu rúk alebo nôh,
- vyrážky,
- infekcia močových ciest, ktorá môže spôsobiť pocit pálenia pri močení alebo častejšie nutkanie na močenie.

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

- pád,
- krvácanie v lebke,
- znížená schopnosť hýbať alebo cítiť (vnemy) vo vašich dlaniach, rukách, chodidlách a nohách spôsobená poškodením nervov (periférna senzorimotorická neuropatia),
- necitlivosť, pocit brnenia alebo mravenčenia na koži (parestézia),
- pocit točenia hlavy a s tým súvisiace ťažkosti stáť a normálne sa pohybovať,
- opuch spôsobený zadržiavaním tekutiny,
- žihľavka (urtikária),
- svrbenie kože,
- pásový opar,
- infarkt (bolesť na hrudi šíriaca sa do paží, krku, čeľuste, pocit potenia a dýchavičnosť, pocit na vracanie alebo vracanie)
- bolesť na hrudníku, infekcia hrudníka,
- zvýšený krvný tlak,
- pokles počtu červených a bielych krviniek a krvných doštičiek súčasne (pancytopénia), ktoré spôsobí, že budete náchylnejší na krvácanie a modriny. Môžete sa cítiť unavený a slabý, a môže sa vám ťažko dýchať (môžete mať dýchavičnosť), tiež je u vás väčšia pravdepodobnosť vzniku infekcie,
- pokles počtu lymfocytov (typ bielych krviniek) často spôsobený infekciou (lymfopénia),
- nízke hladiny magnézia v krvi (hypomagneziémia), ktoré môžu spôsobiť únavu, celkovú slabosť, svalové kŕče, podráždenosť a môžu vyústiť do nízkych hladín kalcia (hypokalciiémia), ktoré môžu spôsobiť necitlivosť a pocit brnenia v rukách, nohách alebo perách, svalové kŕče, svalovú slabosť, závraty, zmätenosť,
- nízke hodnoty fosfátu (hypofosfatémie), ktoré môžu spôsobiť svalovú slabosť a podráždenie alebo zmätenosť,
- vysoké hladiny kalcia v krvi (hyperkalciiémia), ktoré môžu spôsobiť spomalenie reflexov a slabosť kostrových svalov,
- vysoké hladiny draslíka v krvi, ktoré môžu vyvolať abnormálny rytmus srdca,
- nízke hladiny sodíka v krvi, ktoré môžu spôsobiť únavu a zmätenosť, svalové "zášklby", kŕče (epileptické záchvaty) alebo kómu,
- vysoké hladiny kyseliny močovej v krvi, čo môže spôsobiť formu artritídy nazývanú dna,
- nízky tlak krvi, ktorý môže spôsobiť závrat alebo stratu vedomia,
- bolestivá alebo suchá ústna dutina,
- zmeny chuti,
- opuch brucha,
- pocit zmätenosti,
- depresívna nálada,
- strata vedomia, odpadnutie,
- rozmazané videnie (katarakta),
- poškodenie obličiek,
- neschopnosť močiť,
- abnormálne pečenné testy,
- bolesť v panve,
- úbytok hmotnosti.

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

- mozgová mŕtvica (porážka),
- zápal pečene (hepatitída), ktorý môže spôsobiť svrbenie kože, zožltnutie kože a očných bielkov (žltacka), svetlé sfarbenie stolice, tmavé sfarbenie moču a bolesť brucha,
- rozpad nádorových buniek vedúci k uvoľneniu toxických látok do krvného obehu (syndróm z rozpadu nádoru). To môže mať za následok problémy s obličkami.
- znížená funkcia štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť príznaky ako sú únava, letargia, svalová slabosť, znížená srdcová frekvencia, nárast telesnej hmotnosti.

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- Rejekcia (odmietnutie) transplantovaného solídneho orgánu (ako je srdce alebo pečeň).

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Imnovid

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Imnovid obsahuje

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

Imnovid 1 mg tvrdá kapsula:

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

Imnovid 2 mg tvrdá kapsula:

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

Imnovid 3 mg tvrdá kapsula:

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

Imnovid 4 mg tvrdá kapsula:

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

Ako vyzerá Innovid a obsah balenia

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

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

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

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

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írsko

Výrobca

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií:

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

Podrobné informácie o tomto lieku sú tiež dostupné po naskenovaní QR kódu na vonkajšom obale smartfónom. Rovnaké informácie sú dostupné na tejto webovej stránke: www.imnovid-eu-pil.com

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA
(ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) pre záverečnú správu z uloženej neintervenčnej štúdie PASS pre vyššie uvedený (uvedené) liek (lieky) sú vedecké závery CHMP nasledovné:

Štúdia CC-4047-MM-015 bola podmienkou povolenia rozhodnutia o registrácii a Príloha II sa má preto aktualizovať, keďže štúdia bola ukončená. Okrem toho sa formulár na hlásenie tehotenstva odstránil z príručky pre zdravotníckych pracovníkov.

Vzhľadom na dostupné údaje týkajúce sa záverečnej správy zo štúdie PASS výbor PRAC dospel k záveru, že zmeny podmienok povolenia rozhodnutia o registrácii sú opodstatnené.

Výbor PRAC považoval aktualizovaný plán riadenia rizík za prijateľný.

Výbor CHMP súhlasí s vedeckými závermi výboru PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov výsledkov štúdie lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) vyššie uvedený (uvedené) liek (lieky) je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP dospel k názoru, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii lieku (liekov) má (majú) byť zmenené.