

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pomalidomid Viatris 1 mg tvrdé kapsuly
Pomalidomid Viatris 2 mg tvrdé kapsuly
Pomalidomid Viatris 3 mg tvrdé kapsuly
Pomalidomid Viatris 4 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Pomalidomid Viatris 1 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 1 mg pomalidomidu.

Pomalidomid Viatris 2 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 2 mg pomalidomidu.

Pomalidomid Viatris 3 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 3 mg pomalidomidu.

Pomalidomid Viatris 4 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 4 mg pomalidomidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula)

Pomalidomid Viatris 1 mg tvrdé kapsuly

Modrý nepriehľadný uzáver a svetložlté nepriehľadné telo s potlačou „VIATRIS“ nad „PM1“ čiernym atramentom. Tvrdá želatínová kapsula má dĺžku približne 15,9 mm.

Pomalidomid Viatris 2 mg tvrdé kapsuly

Modrý nepriehľadný uzáver a svetlooranžové nepriehľadné telo s potlačou „VIATRIS“ nad „PM2“ čiernym atramentom. Tvrdá želatínová kapsula má dĺžku približne 15,9 mm.

Pomalidomid Viatris 3 mg tvrdé kapsuly

Modrý nepriehľadný uzáver a svetlozelené nepriehľadné telo s potlačou „VIATRIS“ nad „PM3“ čiernym atramentom. Tvrdá želatínová kapsula má dĺžku približne 18 mm.

Pomalidomid Viatris 4 mg tvrdé kapsuly

Modrý nepriehľadný uzáver a svetlomodré nepriehľadné telo s potlačou „VIATRIS“ nad „PM4“ čiernym atramentom. Tvrdá želatínová kapsula má dĺžku približne 18 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pomalidomid Viatriis 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.

Pomalidomid Viatriis 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)	•							•													

*Pre informácie pre pacientov > 75 rokov pozri Osobitné populácie.

Před začatím nového cyklu pomalidomidu musí být počet neutrofilů $\geq 1 \times 10^9/l$ a počet trombocytů musí být $> 50 \times 10^9/l$.

Tabuľka 2. Pokyny pre úpravu dávky pomalidomidu[∞]

* V prípade neutrópenie má lekár zvážiť použitie rastových faktorov.

** ANC – absolútny počet neutrofilov.

*** CBC – kompletný krvný obraz.

Tabuľka 3. Zníženie dávky pomalidomidu^o

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

^o 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 inhibitory CYP1A2

Ak sa súbežne s pomalidomidom podávajú silné inhibitory 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	Prerušujte 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	Prerušujte podávanie dávky až do vymiznutia príznakov. Pokračujte v dávke o jednu úroveň nižšej ako bola predchádzajúca dávka.
Svalová slabosť ≥ 2. stupňa	Prerušujte 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	Prerušujte liečbu dexametazónom v rámci terapeutického režimu.
Ostatné nežiaduce udalosti ≥ 3. stupňa súvisiace s dexametazónom	Zastavte podávanie dexametazónu, kým sa nežiaduca udalosť nezlepší na ≤ 2. stupeň. Pokračujte v dávke o jednu úroveň nižšej ako bola predchádzajúca dávka.

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

Tabuľka 5. Zníženie dávky dexametazónu

Úroveň dávky	≤ 75 rokov Dávka (cyklus 1 – 8: dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 z 21-dňového cyklu Cyklus ≥ 9: deň 1, 2, 8, 9 z 21-dňového cyklu)	> 75 rokov Dávka (cyklus 1 – 8: dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 z 21-dňového cyklu Cyklus ≥ 9: deň 1, 2, 8, 9 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.

Tvrdé kapsuly Pomalidomid Viatrix 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 antikoncepčné 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 štrukturálne príbuzný s talidomidom. Talidomid je známy ľudský teratogén, ktorý spôsobuje závažné život ohrožujúce 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 matrice.

Poradenstvo

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

- Uvedomuje si očakávané teratogénne riziko pre plod.
- Uvedomuje si potrebu účinnej antikoncepcie používanej bez prerušenia počas najmenej 4 týždňov pred začatím liečby, počas celého trvania liečby a počas aspoň 4 týždňov po ukončení liečby.

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

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

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

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

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

Antikoncepcia

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

Nasledovné príklady sa môžu považovať za príklady vhodných metód antikoncepcie:

- Implantát
- Vnútromaternicový systém uvoľňujúci levonorgestrel
- Depotný medroxyprogesterónacetát
- Sterilizácia vajíčkovodov
- Sexuálny styk výhradne s partnerom, ktorý podstúpil vazektómiu, pričom vazektómia musí byť overená dvomi negatívnymi rozbormi 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 antikoncepcné tabletky (pozri tiež časť 4.5). Ak pacientka v súčasnosti používa kombinovanú perorálnu antikoncepciu, má prejsť

na jednu z vyššie uvedených účinných metód antikoncepcie. Riziko venózneho tromboembolizmu trvá počas 4 až 6 týždňov po prerušení užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie. Účinnosť antikoncepčných steroidov sa môže počas súbežnej liečby dexametazónom znížiť (pozri časť 4.5).

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

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

Tehotenský test

U žien, ktoré môžu otehotnieť, sa musia v súlade s lokálnou praxou, vykonať pod lekárskej 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 lekárskej dohľadom. Tento test má zaručiť, že pacientka nie je pri začatí liečby pomalidomidom tehotná.

Sledovanie a ukončenie liečby

Tehotenský test pod lekárskej 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 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 príslušné edukačné materiály pre pacienta v súlade so systémom zavedeným na vnútroštátnej úrovni. 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 trombocytopénia. U pacientov treba sledovať výskyt hematologických nežiaducich reakcií, hlavne neutropéniu. Pacienti majú byť poučení, aby ihneď hlásili febrilné epizódy. Lekári majú u pacientov sledovať prejavy krvácania vrátane epistaxy, predovšetkým v prípade súbežného používania liekov, o ktorých je známe, že zvyšujú riziko krvácania (pozri časť 4.8). Na začiatku liečby, raz týždenne počas prvých 8 týždňov a potom raz mesačne, sa má vyšetriť kompletný krvný obraz. Môže byť potrebná úprava dávky (pozri časť 4.2). Pacienti môžu vyžadovať použitie krvných derivátov a/alebo rastových faktorov.

Tromboembolické príhody

U pacientov užívajúcich pomalidomid buď v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom alebo v kombinácii s dexametazónom sa vyvinuli venózne tromboembolické príhody (predovšetkým hlboká žilová trombóza a pľúcna embólia) a arteriálne trombotické príhody (infarkt myokardu a cerebrovaskulárna príhoda) (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 klopido-grel), 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 počiatkové 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 zlyhanie, 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 neviedli 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 pyrexiiu (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 $< 1/10$), 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	
	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

Kombinácia liečby	Pomalidomid/ bortezomib/dexametazón		Pomalidomid/ dexametazón	
Trieda orgánových systémov/Preferovaný termín	Všetky ADR	ADR 3. – 4. stupňa	Všetky ADR	ADR 3. – 4. stupňa
Infekcia horných dýchacích ciest	Veľmi časté	Časté	Časté	Časté
Vírusová infekcia horných dýchacích ciest	Veľmi časté	-	-	-
Sepsa	Časté	Časté	-	-
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	-	-
Chrípka	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 maligne 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	-	-
Pancytopénia	-	-	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	-	-
Hypokalciiémia	Časté	Časté	-	-
Hypofosfatémia	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
Hyperkaliémia	Časté	Časté	Časté	Časté
Hyperkalciémia	Časté	Časté	-	-
Hyponatrémia	-	-	Časté	Časté
Znížená chuť do jedla	-	-	Veľmi časté	Menej časté
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 predsiení	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	-	-

Kombinácia liečby	Pomalidomid/ bortezomib/dexametazón		Pomalidomid/ dexametazón	
Trieda orgánových systémov/Preferovaný termín	Všetky ADR	ADR 3. – 4. stupňa	Všetky ADR	ADR 3. – 4. stupňa
Stomatitída	Časté	Menej časté	-	-
Sucho v ústach	Časté	-	-	-
Plynatosť	Časté	Menej časté	-	-
Krvácanie z gastrointestinálneho traktu	-	-	Časté	Menej časté
Poruchy pečene a žľových 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 eozinofiiliou 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*

Kombinácia liečby	Pomalidomid/ bortezomib/dexametazón		Pomalidomid/ dexametazón	
Trieda orgánových systémov/Preferovaný termín	Všetky ADR	ADR 3. – 4. stupňa	Všetky ADR	ADR 3. – 4. stupňa
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 bortezomibom 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 bortezomibom 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 antikoagulantami 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 bortezomibom a dexametazónom

Pacienti s prebiehajúcou periférnou neuropatiou ≥ 2 . stupňa s bolesťami vyskytujúcimi sa 14 dní pred randomizáciou boli vylúčení z klinických štúdií. Periférna neuropatia sa vyskytla u 55,4 % pacientov (10,8 % 3. stupňa, 0,7 % 4. stupňa). Miera výskytu upravená vzhľadom na expozíciu bola porovnateľná vo všetkých liečebných skupinách. Približne 30 % pacientov s periférnou neuropatiou malo v minulosti prejavy neuropatie. Periférna neuropatia viedla k ukončeniu liečby bortezomibom u približne 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 dávku 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 línií mnohopočetného myelómu rezistentných voči lenalidomidu a v kombinácii s dexametazónom pôsobí ako na bunkové línie citlivé na lenalidomid, tak aj na tie, ktoré sú rezistentné voči lenalidomidu a indukuje tak apoptózu nádorových buniek. Pomalidomid zlepšuje imunitu sprostredkovanú T-bunkami a prirodzenými zabíjačmi (*Natural Killer Cells*, NK) a inhibuje tvorbu prozápalových cytokínov (napr. TNF- α a IL-6) monocytmi. Pomalidomid tiež inhibuje 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 štúdii fázy III (CC-4047-MM-007) u dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí sa predtým podrobili najmenej jednému terapeutickému režimu zahrňujúcemu lenalidomid a pri poslednej liečbe alebo po nej preukázali progresiu ochorenia. Do štúdie bolo zaradených a randomizovaných celkovo 559 pacientov: 281 v skupine Pom + Btz + LD-Dex a 278 v skupine Btz + LD-Dex. 54 % pacientov boli mužského pohlavia s mediánom veku pre celkovú populáciu 68 rokov (min, max: 27, 89 rokov). Približne 70 % pacientov bolo refraktórnych na lenalidomid (71,2 % v skupine Pom + Btz + LD-Dex, 68,7 % v skupine Btz + LD-Dex). Približne 40 % pacientov malo prvý relaps a približne 73 % pacientov bolo liečených bortezomibom v predchádzajúcej liečbe.

Pacienti v skupine Pom + Btz + LD-Dex dostávali 4 mg pomalidomidu perorálne v 1. až 14. deň každého 21-dňového cyklu. Bortezomib (1,3 mg/m²/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	
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.

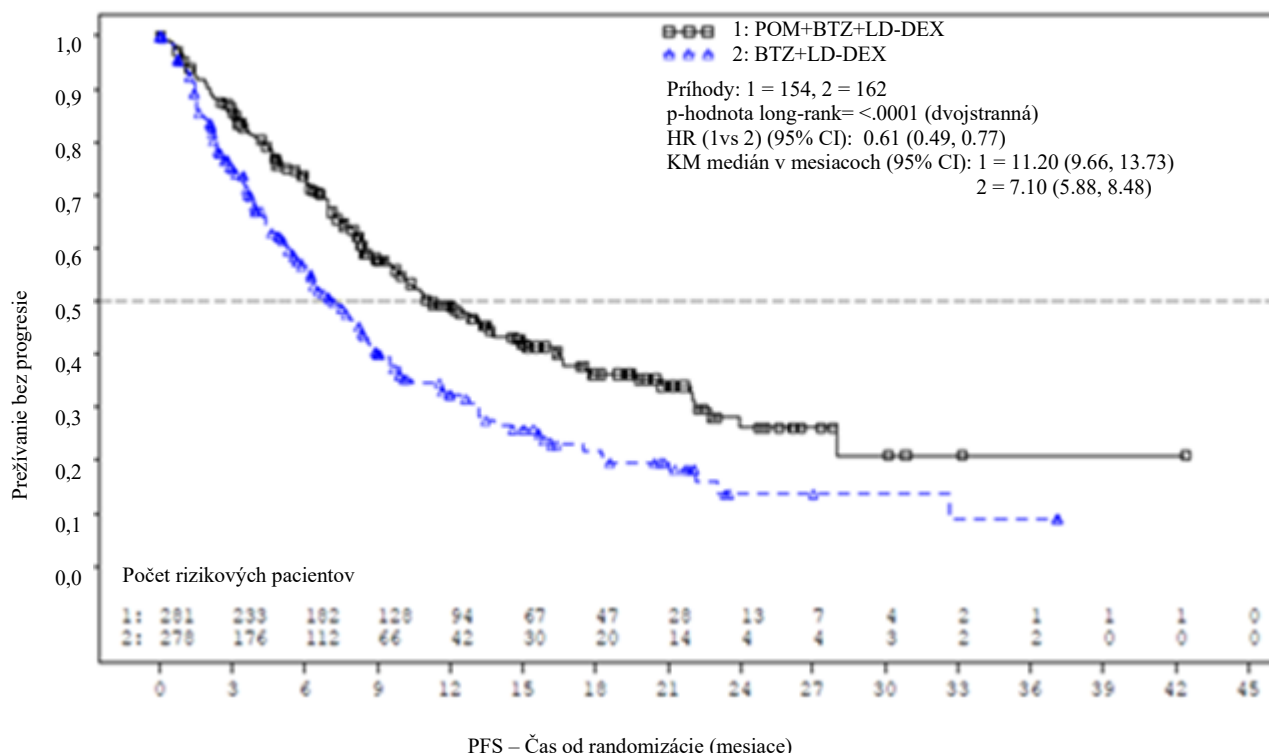
^f P-hodnota je založená na CMH teste, rozdelená podľa veku (<=75 vs. >75), podľa predchádzajúcich počtov anti-mylómových režimov (1 vs. >1) a podľa beta-2 mikroglobulínového skríningu (< 3,5 mg/l vss ≥ 3,5 mg/l, ≤ 5,5 mg/l vs. > 5,5 mg/l).

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

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

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

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

PFS je zhrnuté v tabuľke 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 hodnotiacia komisia posudzovateľov (*Independent Review Adjudication Committee*; NE = Neodhadnuteľné.

^a Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

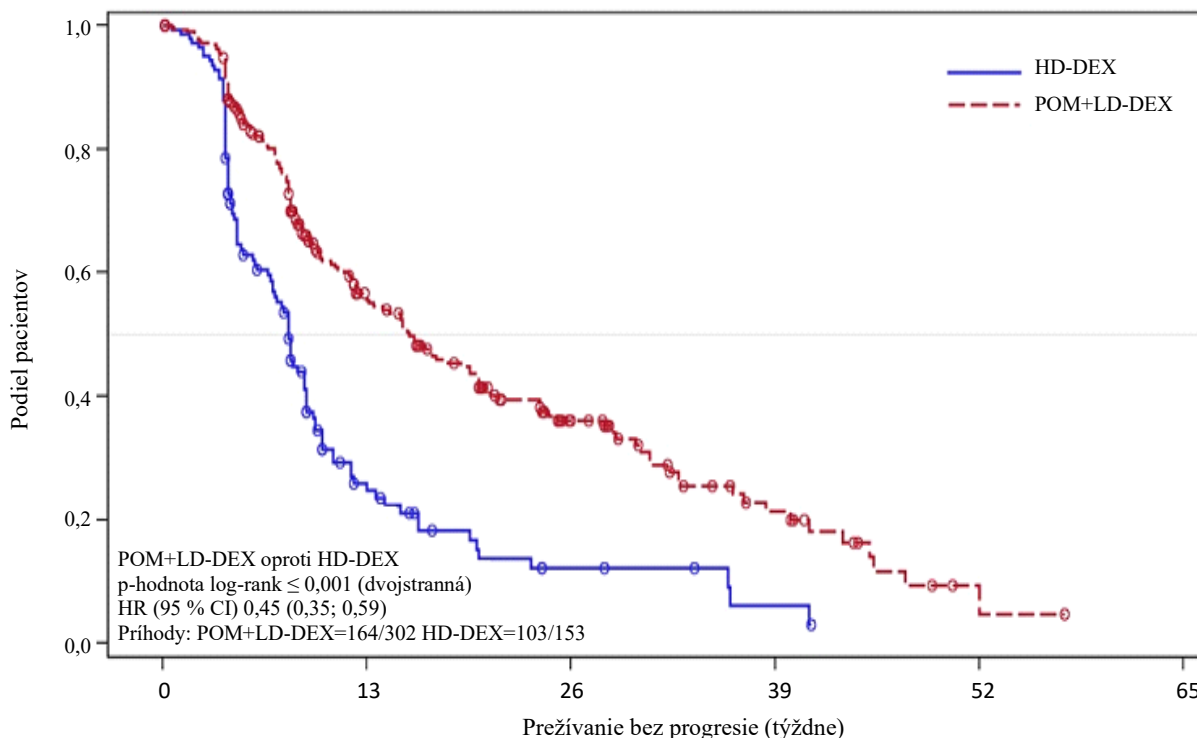
^b 95 % interval spoľahlivosti týkajúci sa mediánu času prežívania bez progresie.

^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. septembra 2012

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



Dátum uzávierky údajov: 7. septembra 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.

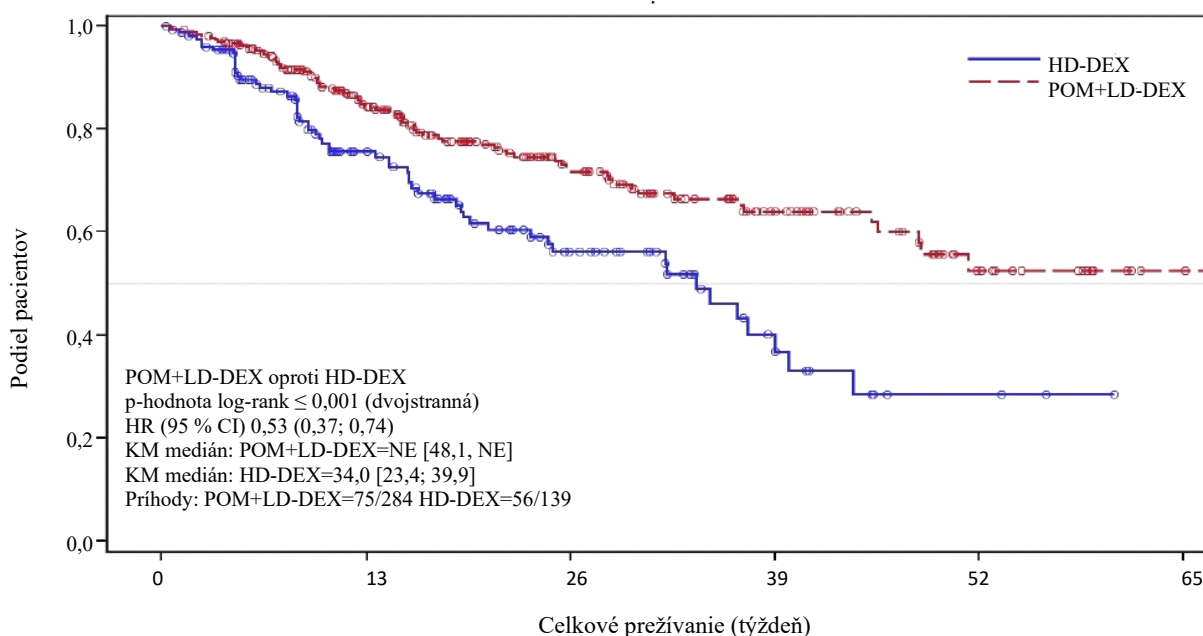
^a Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

^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. septembra 2012

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



Dátum uzávierky údajov: 7. septembra 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 pontínovým 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 dlhodobé 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 žiaden významný rozdiel 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 zdanlivý 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 izoenzymov cytochrómu P-450 a neinhbuje 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 [¹⁴C]-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 (V₂/F). V periférnych tkanivách bol pomalidomid prednostne naviazaný tumormi so zdanlivým periférnym distribučným klírensom (Q/F) a zdanlivým periférnym distribučným objemom (V₃/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 AUC₀₋₂₄ a AUC_{0-inf} 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 Vc/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 až 83 rokov) na perorálny klírens pomalidomidu. V klinických štúdiách sa nevyžadovala žiadna úprava dávkovania u starších pacientov (vo veku > 65 rokov) vystavených pomalidomidu (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Populačné farmakokinetické analýzy preukázali, že farmakokinetické ukazovatele pomalidomidu neboli u pacientov s poruchou funkcie obličiek (definované pomocou klírensu kreatinínu alebo odhadovaného pomeru glomerulárnej filtrácie [eGFR]) výrazne ovplyvnené, v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (CrCl ≥ 60 ml/min). Stredná normalizovaná AUC expozícia pomalidomidu u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR ≥ 30 až ≤ 45 ml/min/1,73 m²) bola 98,2 % s 90 % intervalom spoľahlivosti [77,4 % až 120,6 %] v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Stredná normalizovaná AUC expozícia pomalidomidu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek bez potreby hemodialýzy (CrCl < 30 alebo eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) bola 100,2 % s 90 % intervalom spoľahlivosti [79,7 % až 127,0 %] v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Stredná normalizovaná AUC expozícia pomalidomidu sa zvýšila o 35,8 % s 90 % CI [7,5 % až 70,0 %] u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek s potrebou hemodialýzy (CrCl < 30 ml/min vyžadujúci hemodialýzu) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Stredné zmeny expozície pomalidomidu v každej z týchto skupín poruchy funkcie obličiek nemajú takú hodnotu, aby vyžadovali úpravu 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 zvieraťa 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 zvieraťa 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 štúdii fertility a včasného embryonálneho vývoja u potkanov bol pomalidomid podávaný samcom a samicami v dávkach 25, 250 a 1 000 mg/kg/deň. Vyšetrenie matrice 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 štúdii boli samce parené s neliečenými samicami, všetky parametre matrice boli porovnateľné s kontrolami. Na základe týchto výsledkov boli pozorované účinky pripísané liečbe samíc.

Embryo-fetálny vývoj

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

V tejto štúdii sa nepozorovala žiadna maternálna toxicita. Preto bola maternálna NOAEL 1000 mg/kg/deň a NOAEL pre vývojovú toxicitu bola < 25 mg/kg/deň (AUC_{24h} bola 34 340 ng•h/ml v 17. gestačnom dni pri najnižšej testovanej dávke a pomer expozície bol 85-násobkom v porovnaní s klinickou dávkou 4 mg). U králikov spôsobil pomalidomid pri dávkach pohybujúcich sa od 10 do 250 mg/kg embryo-fetálne vývojové malformácie. Zvýšený výskyt srdcových anomálií sa pozoroval pri všetkých dávkach s významným zvýšením pri dávke 250 mg/kg/deň. Pri dávke 100 a 250 mg/kg/deň sa pozorovalo mierne zvýšenie postimplantačnej straty a mierne zníženie telesnej hmotnosti plodu. Pri dávke 250 mg/kg/deň sa pozorovali malformácie plodu, ktoré zahŕňali anomálie končatín (ohnutá a/alebo stočená predná a/alebo

zadná končatina, nepripojený alebo chýbajúci prst) a súvisiace skeletálne malformácie (neosifikovaná záprstná kosť, chybne 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

škrob, predželatinovaný
oxid kremičitý, koloidný bezvodý
stearát horečnatý
manitol
sodná soľ kroskarmelózy

Obal kapsuly:

Pomalidomid Viatris 1 mg, 2 mg tvrdé kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171)
oxid železitý, červený (E172)
oxid železitý, žltý (E172)
indigokarmín (E132)

Pomalidomid Viatris 3 mg tvrdé kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171)
oxid železitý, žltý (E172)
indigokarmín (E132)

Pomalidomid Viatris 4 mg tvrdé kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171)
indigokarmín (E132)

Tlačové farbivo

Pomalidomid Viatris 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg tvrdé kapsuly

šlak
čierny oxid železitý (E172)
propylénglykol
hydroxid amónny

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Pomalidomid Viatris je dostupný v nasledovných formách:

PVC/PCTFE-hliníkové blistrové balenie obsahujúce 14 alebo 21 tvrdých kapsúl.

PVC/PCTFE-hliníkové blistrové balenie s jednotlivou dávkou obsahujúce 14 × 1 alebo 21 × 1 kapsulu.

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Pomalidomid Viatris 1 mg tvrdé kapsuly

EU/1/23/1785/001
EU/1/23/1785/002
EU/1/23/1785/003
EU/1/23/1785/004

Pomalidomid Viatris 2 mg tvrdé kapsuly

EU/1/23/1785/005
EU/1/23/1785/006
EU/1/23/1785/007
EU/1/23/1785/008

Pomalidomid Viatris 3 mg tvrdé kapsuly

EU/1/23/1785/009
EU/1/23/1785/010
EU/1/23/1785/011
EU/1/23/1785/012

Pomalidomid Viatris 4 mg tvrdé kapsuly

EU/1/23/1785/013
EU/1/23/1785/014
EU/1/23/1785/015
EU/1/23/1785/016

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. februára 2024

Dátum posledného predĺženia registrácie: [DD. mesiac RRRR]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[MM/RRRR]

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

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Viatris Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg
61352
Nemecko

Mylan Hungary Kft. / Mylan Hungary Ltd.
Mylan Utca 1
Komárom
2900
Maďarsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

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 kontrolovaného prístupu a tento program musí implementovať na národnej úrovni, aby sa zabezpečilo, že:
 - 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) pomalidomid, Edukačný balík pre zdravotníckych pracovníkov, ktorý bude obsahovať :
 - Príručku pre zdravotníckych pracovníkov
 - Príručku pre pacientov
 - Karty 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 obsah 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

Edukačný balík pre zdravotníckych pracovníkov

Edukačný balík pre zdravotníckych pracovníkov má obsahovať nasledovné prvky:

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov

- Stručné informácie o pomalidomide
- Maximálnu dĺžku predpisu
 - 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 Pomalidomid Viatrix
- Povinnosti zdravotníckeho pracovníka, ktorý plánuje predpísať alebo vydať pomalidomid
 - Potreba poskytnúť komplexné odporúčania a poradenstvo pre pacientov
 - Zabezpečiť, že pacienti budú schopní dodržiavať požiadavky bezpečného používania pomalidomidu
 - 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 nepoužívané kapsuly sa majú po ukončení liečby vrátiť lekárnikovi
 - Pacient nemá počas liečby liekom Pomalidomid Viatrix (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
 - Nutnosť vyhnúť sa expozícii plodu
 - Opis PPP
 - Potreba účinnej antikoncepcie (a to aj v prípade, ak má žena amenoreu) a definícia účinnej antikoncepcie
 - Ak pacientka potrebuje zmeniť alebo ukončiť metódu antikoncepcie musí informovať:
 - Lekára predpisujúceho antikoncepciu o tom, že užíva pomalidomid
 - Lekára predpisujúceho pomalidomid o tom, že ukončila alebo zmenila metódu antikoncepcie
 - Režim tehotenských testov
 - Poradenstvo ohľadom vhodných testov
 - Pred začatím liečby
 - Počas liečby na základe metódy antikoncepcie
 - Po ukončení liečby
 - Potreba okamžite ukončiť liečbu pomalidomidom pri podozrení na tehotenstvo
 - Potreba okamžite informovať ošetrojúceho lekára pri podozrení na tehotenstvo
- Bezpečnostné poradenstvo 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)
 - Počas liečby pomalidomidom
 - Počas jedného týždňa po poslednej dávke
 - Počas liečby (ani počas prerušenia podávania) a počas minimálne 7 dní po ukončení liečby pomalidomidom nemá darovať spermu ani spermie
 - Informácia o tom, že ak počas užívania pomalidomidu alebo krátko po ukončení užívania pomalidomidu partnerka muža otehotnie, má muž okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára
- Požiadavky v prípade tehotenstva
 - Pokyny na okamžité ukončenie liečby pomalidomidom u pacientky, u ktorej existuje podozrenie na tehotenstvo
 - Potreba poslať pacientku lekárovi so špecializáciou alebo skúsenosťami v teratológii a diagnostike, ktorý situáciu vyhodnotí a poskytne poradenstvo
 - Miestne kontaktné údaje na okamžité hlásenie akéhokoľvek podozrenia na tehotenstvo
 - Formulár na hlásenie tehotenstva
- 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 pomalidomidom pre pacientov, opatrovateľov a rodinných príslušníkov
- Národné alebo iné platné špecifické spôsoby vydávania pomalidomidu po jeho predpísaní
- Pacient nesmie dávať pomalidomid žiadnej inej osobe
- Pacient nesmie darovať krv počas liečby (vrátane obdobia prerušenia podávania) a počas minimálne 7 dní po ukončení liečby pomalidomidom
- 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:
 - Lekára predpisujúceho antikoncepciu o tom, že užíva pomalidomid
 - Lekára predpisujúceho pomalidomid o tom, že ukončila alebo zmenila metódu antikoncepcie
- Režim tehotenských testov
 - Pred začatím liečby
 - Počas liečby (vrátane prerušenia podávania) minimálne každé 4 týždne, okrem prípadu potvrdenej sterilizácie vajíčkovodov
 - Po ukončení liečby
- Potreba okamžite ukončiť liečbu pomalidomidom pri podozrení na tehotenstvo
- Potreba okamžite informovať ošetrojúceho lekára pri podozrení na tehotenstvo

Príručka pre mužov

- Nutnosť vyhnúť sa expozícii plodu
- Potreba používania kondómov, ak je sexuálna partnerka muža tehotná, alebo môže otehotnieť a nemá žiadnu antikoncepciu (a to aj v prípade, keď muž podstúpil vazektómiu)
 - Počas liečby pomalidomidom (vrátane prerušenia podávania)
 - Počas 7 dní po poslednej dávke
- Informácia o tom, že ak partnerka muža otehotnie, má muž okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára
- Počas liečby (ani počas prerušenia podávania) a počas 7 dní po ukončení liečby pomalidomidom 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 Pomalidomid Viatrix
 - lekára, ktorý jej predpisuje Pomalidomid Viatrix, 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 lieku Pomalidomid Viatrix 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 liekom Pomalidomid Viatrix 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 liekom Pomalidomid Viatrix 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 liekom Pomalidomid Viatrix 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**ŠKATULEKA****1. NÁZOV LIEKU**

Pomalidomid Viatris 1 mg tvrdé kapsuly
pomalidomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 1 mg pomalidomidu.

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

Tvrdá kapsula

14 tvrdých kapsúl
14 × 1 tvrdá kapsula
21 tvrdých kapsúl
21 × 1 tvrdá kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

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

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

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1785/001
EU/1/23/1785/002
EU/1/23/1785/003
EU/1/23/1785/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Pomalidomid Viatriis 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER**

1. NÁZOV LIEKU

Pomalidomid Viatris 1 mg kapsuly
pomalidomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Lot

5. INÉ

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

Pomalidomid Viatris 2 mg tvrdé kapsuly
pomalidomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 2 mg pomalidomidu.

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

Tvrdá kapsula

14 tvrdých kapsúl
14 × 1 tvrdá kapsula
21 tvrdých kapsúl
21 × 1 tvrdá kapsula

5. SPÔSOB ACESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

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

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1785/005
EU/1/23/1785/006
EU/1/23/1785/007
EU/1/23/1785/008

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Pomalidomid Viartis 2 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER**

1. NÁZOV LIEKU

Pomalidomid Viatris 2 mg kapsuly
pomalidomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Lot

5. INÉ

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

Pomalidomid Viatris 3 mg tvrdé kapsuly
pomalidomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 3 mg pomalidomidu.

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

Tvrdá kapsula

14 tvrdých kapsúl
14 × 1 tvrdá kapsula
21 tvrdých kapsúl
21 × 1 tvrdá kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

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

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

Viatis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1785/009
EU/1/23/1785/010
EU/1/23/1785/011
EU/1/23/1785/012

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Pomalidomid Viatis 3 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER**

1. NÁZOV LIEKU

Pomalidomid Viatris 3 mg kapsuly

pomalidomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Lot

5. INÉ

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

Pomalidomid Viatris 4 mg tvrdé kapsuly
pomalidomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 4 mg pomalidomidu.

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

Tvrdá kapsula

14 tvrdých kapsúl
14 × 1 tvrdá kapsula
21 tvrdých kapsúl
21 × 1 tvrdá kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

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

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

Viatis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1785/013
EU/1/23/1785/014
EU/1/23/1785/015
EU/1/23/1785/016

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Pomalidomid Viatis 4 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER**

1. NÁZOV LIEKU

Pomalidomid Viatris 4 mg kapsuly
pomalidomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Pomalidomid Viatris 1 mg tvrdé kapsuly
Pomalidomid Viatris 2 mg tvrdé kapsuly
Pomalidomid Viatris 3 mg tvrdé kapsuly
Pomalidomid Viatris 4 mg tvrdé kapsuly

pomalidomid

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

- Neužívajte tento liek, ak ste tehotná alebo môžete otehotnieť.
- Musíte dodržiavať antikoncepčné 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 Pomalidomid Viatris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Pomalidomid Viatris
3. Ako užívať Pomalidomid Viatris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Pomalidomid Viatris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Pomalidomid Viatris a na čo sa používa

Čo je Pomalidomid Viatris

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

Na čo sa Pomalidomid Viatris používa

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

Pomalidomid Viatris 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 Pomalidomid Viatris pôsobí

Pomalidomid Viatris 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 lieku Pomalidomid Viatris s bortezomibom a dexametazónom

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

- Pomalidomid 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 lieku Pomalidomid Viatris s dexametazónom

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

- Pomalidomid 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 Pomalidomid Viatris

Neužívajte Pomalidomid Viatris:

- ak ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť – pretože **sa očakáva škodlivý účinok lieku Pomalidomid Viatris 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 Pomalidomid Viatris sa poraďte so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Upozornenia a opatrenia

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

- ak ste mali niekedy v minulosti krvné zrazeniny. Počas liečby liekom Pomalidomid Viatris 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 lieku Pomalidomid Viatris 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 liekom Pomalidomid Viatris môže spôsobiť, že sa u pacientov, ktorí sú nosičmi vírusu hepatitídy B, vírus znovu aktivuje, čo vedie k znovuoobjaveniu sa infekcie. Váš lekár vás má pred začatím liečby testovať, či ste niekedy mali infekciu hepatitídy B.
- ak sa u vás prejaví alebo v minulosti prejavila kombinácia ktorýchkoľvek z nasledujúcich príznakov: vyrážka na tvári alebo rozšírená vyrážka, začervenanie pokožky, vysoká teplota, príznaky podobné chrípke, zväčšené lymfatické uzliny (prejavy závažnej kožnej reakcie nazývanej lieková reakcia s 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 liekom Pomalidomid Viatris, 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 Pomalidomid Viatris. Ženy a muži užívajúci Pomalidomid Viatris 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 Pomalidomid Viatris, ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť. Je to preto, že u tohto lieku sa očakáva škodlivý účinok na plod. Pred začatím liečby musíte informovať svojho lekára, ak môžete otehotnieť, a to aj v prípade, ak si myslíte, že to nie je pravdepodobné.

Ak môžete otehotnieť:

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

- váš lekár vám pred liečbou, najmenej každé 4 týždne počas liečby a aspoň 4 týždne po ukončení liečby urobí tehotenský test.

Ak otehotniete napriek preventívnym opatreniam:

- musíte ihneď ukončiť liečbu a okamžite informovať svojho lekára.

Dojčenie

Nie je známe, či Pomalidomid Viatris 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

Pomalidomid Viatris 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 lieku Pomalidomid Viatris, 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 liekom Pomalidomid Viatris 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 lieku Pomalidomid Viatris.

Na základe výsledkov týchto vyšetrení vám môže váš lekár upraviť vašu dávku lieku Pomalidomid Viatris 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 Pomalidomid Viatris u detí a mladých ľudí do 18 rokov.

Iné lieky a Pomalidomid Viatris

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 Pomalidomid Viatris môže ovplyvňovať spôsob účinku niektorých iných liekov. Tiež niektoré iné lieky môžu ovplyvňovať spôsob účinku lieku Pomalidomid Viatris.

Pred užívaním lieku Pomalidomid Viatris 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 bdeli pri užívaní lieku Pomalidomid Viatris. Ak k tomu dôjde, nevedzte vodiť ani neobsluhujte žiadne nástroje ani stroje.

Pomalidomid Viatris obsahuje sodík

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

3. Ako užívať Pomalidomid Viatris

Pomalidomid Viatris 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 Pomalidomid Viatris v kombinácii s iným liekom

Pomalidomid Viatris s bortezomibom a dexametazónom

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

POM: Pomalidomid Viatris; **BOR:** Bortezomib; **DEX:** Dexametazón

Cyklus 1 až 8

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

Cyklus 9 a ďalšie

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

20			
21			

20			
21			

- Po ukončení každého 3-týždňového cyklu začnite nový.

Pomalidomid Viatris v kombinácii iba s dexametazónom

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

POM: Pomalidomid Viatris; **DEX:** Dexametazón

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

- Po ukončení každého 4-týždňového cyklu začnite nový.

Koľko lieku Pomalidomid Viatris užívať s ďalšími liekmi

Pomalidomid Viatris s bortezomibom a dexametazónom

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

Pomalidomid Viatris v kombinácii iba s dexametazónom

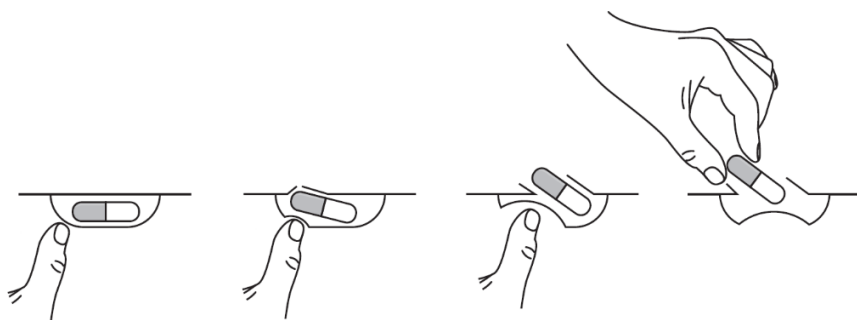
- Odporúčaná dávka lieku Pomalidomid Viatris je 4 mg na deň.
- Odporúčaná začiatková dávka dexametazónu je 40 mg na deň. Pokiaľ ste vo veku nad 75 rokov, začiatková dávka je 20 mg na deň.

Váš lekár vám môže znížiť dávku lieku Pomalidomid Viatris, bortezomibu 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 Pomalidomid Viatris

- Kapsuly nerozlamujte, neotvárajte ani nerozhádzajte. 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 prehĺtajte celé, najlepšie je ich zapíť vodou.
- Kapsuly môžete užívať buď s jedlom alebo bez jedla.
- Pomalidomid Viatris 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 Pomalidomid Viatris, ak máte problémy s obličkami a ste na dialyzačnej liečbe.

Trvanie liečby liekom Pomalidomid Viatris

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

Ak užijete viac lieku Pomalidomid Viatris, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Pomalidomid Viatris

Ak zabudnete užiť Pomalidomid Viatris v stanovenom dni, užite ďalšiu kapsulu v obvyklom čase nasledujúci deň. Nezvyšujte počet kapsúl, ktoré užívate, aby ste nahradili neužitú dávku lieku Pomalidomid Viatris 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 Pomalidomid Viatris 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 lieku Pomalidomid Viatris 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 Pomalidomid Viatris 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 predsieni),
- 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 senzomotorická neuropatia),
- necitlivosť, pocit brnenia alebo mravenčenia na koži (parestézia),
- pocit točenia hlavy a s tým súvisiace ťažkosti stáť a normálne sa pohybovať,
- opuch spôsobený zadržiavaním tekutiny,
- žihľavka (urtikária),
- svrbenie kože,
- pásový opar,
- infarkt (bolesť na hrudi šíriaca sa do paží, krku, čeluste, 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 magnézie v krvi (hypomagneziémia), ktoré môžu spôsobiť únavu, celkovú slabosť, svalové kŕče, podráždenosť a môžu vyústiť do nízkych hladín kalcia (hypokaliémia), 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 (hyperkalciémia), 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 pečeňové 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 (žltáčka), svetlé sfarbenie stolice, tmavé sfarbenie moču a bolesť brucha,
- rozpad nádorových buniek vedúci k uvoľneniu toxických látok do krvného obehu (syndróm z rozpadu nádoru). To môže mať za následok problémy s obličkami.
- 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 Pomalidomid Viatris

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete poškodenie alebo prejavy nepovolenej manipulácie s balením.

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 Pomalidomid Viatris obsahuje

- Liečivo je pomalidomid.
- Ďalšie zložky sú predželatinovaný škrob, koloidný bezvodý oxid kremičitý, stearát horečnatý, manitol a sodná soľ kroskarmelózy.
- Tlačové farbivo obsahuje: šelak, čierny oxid železitý (E172), propylénglykol a hydroxid amónny.

Pomalidomid Viatris 1 mg tvrdá kapsula:

- Každá kapsula obsahuje 1 mg pomalidomidu.
- Obal kapsuly obsahuje: želatínu, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172) a indigokarmín (E132).

Pomalidomid Viatris 2 mg tvrdá kapsula:

- Každá kapsula obsahuje 2 mg pomalidomidu.
- Obal kapsuly obsahuje: želatínu, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172) a indigokarmín (E132).

Pomalidomid Viatris 3 mg tvrdá kapsula:

- Každá kapsula obsahuje 3 mg pomalidomidu.
- Obal kapsuly obsahuje: želatínu, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172) a indigokarmín (E132).

Pomalidomid Viatris 4 mg tvrdá kapsula:

- Každá kapsula obsahuje 4 mg pomalidomidu.
- Obal kapsuly obsahuje: želatínu, oxid titaničitý (E171), a indigokarmín (E132).

Ako vyzerá Pomalidomid Viatris a obsah balenia

Pomalidomid Viatris 1 mg tvrdé kapsuly majú modrý nepriehľadný uzáver a svetlozlté nepriehľadné telo s potlačou „VIATRIS“ nad „PM1“.

Pomalidomid Viatris 2 mg tvrdé kapsuly majú modrý nepriehľadný uzáver a svetlooranžové nepriehľadné telo s potlačou „VIATRIS“ nad „PM2“.

Pomalidomid Viatris 3 mg tvrdé kapsuly majú modrý nepriehľadný uzáver a svetlozelené nepriehľadné telo s potlačou „VIATRIS“ nad „PM3“.

Pomalidomid Viatris 4 mg tvrdé kapsuly majú modrý nepriehľadný uzáver a svetlomodré nepriehľadné telo s potlačou „VIATRIS“ nad „PM4“.

Pomalidomid Viatris sa poskytuje v blistrových baleniach po 14 alebo 21 kapsúl alebo v perforovaných blistrových baleniach po 14 × 1 alebo 21 × 1 tvrdej kapsule.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

Výrobca (výrobcovia)

Mylan Hungary Kft. / Mylan Hungary Ltd.

Mylan Utca 1

Komárom

2900

Maďarsko

Viatis Germany GmbH

Benzstrasse 1

Bad Homburg

61352

Nemecko

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

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva*

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark*

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 186390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0)2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatis AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v [MM/RRRR].

Ďalšie zdroje informácií:

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