

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

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

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Pomalidomid Accord 1 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 1 mg pomalidomida.

Pomalidomid Accord 2 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 2 mg pomalidomida.

Pomalidomid Accord 3 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 3 mg pomalidomida.

Pomalidomid Accord 4 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 4 mg pomalidomida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

trda kapsula

Pomalidomid Accord 1 mg trde kapsule

Trda želatinasta kapsula z rumenim telesom in rdečim pokrovčkom z belim natisom "PLM 1" na telesu kapsule. Velikost kapsule 4 (dolžina približno 14 mm).

Pomalidomid Accord 2 mg trde kapsule

Trda želatinasta kapsula z oranžnim telesom in rdečim pokrovčkom z belim natisom "PLM 2" na telesu kapsule. Velikost kapsule 2 (dolžina približno 18 mm).

Pomalidomid Accord 3 mg trde kapsule

Trda želatinasta kapsula s turkiznim telesom in rdečim pokrovčkom z belim natisom "PLM 3" na telesu kapsule. Velikost kapsule 2 (dolžina približno 18 mm).

Pomalidomid Accord 4 mg trde kapsule

Trda želatinasta kapsula s temno modrim telesom in rdečim pokrovčkom z belim natisom "PLM 4" na telesu kapsule. Velikost kapsule 2 (dolžina približno 18 mm).

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Pomalidomid Accord je v kombinaciji z borteomibom in deksametazonom indicirano za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma pri odraslih bolnikih, ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje, vključno z lenalidomidom.

Zdravilo Pomalidomid Accord je v kombinaciji z deksametazonom indicirano za zdravljenje ponovljenega in na zdravljenje odpornega diseminiranega plazmocitoma pri odraslih bolnikih, ki so predhodno prejeli vsaj dve zdravljenji, vključno z lenalidomidom in borteomibom, in pri katerih je bilo po zadnjem zdravljenju dokazano napredovanje bolezni.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo začeti in nadzorovati zdravniki, izkušeni pri zdravljenju diseminiranega plazmocitoma.

Odmerjanje se nadaljuje ali spreminja glede na klinične in laboratorijske izvide (glejte poglavje 4.4).

#### Odmerjanje

##### *Pomalidomid v kombinaciji z borteomibom in deksametazonom*

Priporočeni začetni odmerek pomalidomida je 4 mg peroralno enkrat na dan na 1. do 14. dan v ponavljajočih se 21-dnevnih ciklih.

Pomalidomid se uporablja v kombinaciji z borteomibom in deksametazonom, kot je prikazano v preglednici 1.

Priporočeni začetni odmerek borteomiba je 1,3 mg/m<sup>2</sup> intravensko ali subkutano enkrat na dan, na dneve ki so prikazani v preglednici 1. Priporočeni odmerek deksametazona je 20 mg peroralno enkrat na dan, na dneve, ki so prikazani v preglednici 1.

Zdravljenje s pomalidomidom v kombinaciji z borteomibom in deksametazonom naj se daje do napredovanja bolezni ali dokler ne pride do nesprejemljive toksičnosti.

#### **Preglednica 1. Priporočena shema odmerjanja za pomalidomid v kombinaciji z borteomibom in deksametazonom**

| Cikel 1-8                          | Dan (21-dnevnega cikla) |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|------------------------------------|-------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                                    | 1                       | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 |
| pomalidomid (4 mg)                 | •                       | • | • | • | • | • | • | • | • | •  | •  | •  | •  | •  |    |    |    |    |    |    |    |
| borteomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> ) | •                       |   |   | • |   |   |   | • |   |    | •  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| deksametazon (20 mg) *             | •                       | • |   | • | • |   |   | • | • |    | •  | •  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

| Od 9. cikla naprej                 | Dan (21-dnevnega cikla) |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|------------------------------------|-------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                                    | 1                       | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 |
| pomalidomid (4 mg)                 | •                       | • | • | • | • | • | • | • | • | •  | •  | •  | •  | •  |    |    |    |    |    |    |    |
| borteomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> ) | •                       |   |   |   |   |   |   | • |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| deksametazon (20 mg) *             | •                       | • |   |   |   |   |   | • | • |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

\* Za bolnike, stare > 75 let, glejte Posebne skupine bolnikov.

#### Prilagajanje ali prekinitev odmerka pomalidomida

Nov cikel pomalidomida lahko uvedete, ko je število nevtrofilcev  $\geq 1 \times 10^9/l$  in število trombocitov  $\geq 50 \times 10^9/l$ .

Navodila za prekinitev ali zmanjšanje odmerka zaradi neželenih učinkov, povezanih s pomalidomidom, so opisana v preglednici 2, ravni odmerkov pa so opredeljene v preglednici 3 spodaj:

**Preglednica 2: Navodila za prilagajanje odmerka pomalidomida<sup>∞</sup>**

| <b>Toksičnost</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Prilagajanje odmerka</b>                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><u>Nevtropenija*</u></b><br>ANC** < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l ali febrilna nevtropenija (zvišana telesna temperatura ≥ 38,5 °C in ANC < 1 x 10 <sup>9</sup> /l)                                                                                                                                                                                                                | Prekinite zdravljenje s pomalidomidom za preostali del cikla. Tedensko spremljajte CKS***.                                                                                                                                                                          |
| ANC se vrne na ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Nadaljujte zdravljenje s pomalidomidom z odmerkom, za eno raven manjšim od predhodnega odmerka.                                                                                                                                                                     |
| Pri vsakem nadaljnjem zmanjšanju < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Prekinite zdravljenje s pomalidomidom.                                                                                                                                                                                                                              |
| ANC se vrne na ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Nadaljujte zdravljenje s pomalidomidom z odmerkom, za eno raven manjšim od predhodnega odmerka.                                                                                                                                                                     |
| <b><u>Trombocitopenija</u></b><br>Število trombocitov < 25 x 10 <sup>9</sup> /l                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Prekinite zdravljenje s pomalidomidom za preostali del cikla. Tedensko spremljajte CKS***.                                                                                                                                                                          |
| Število trombocitov se vrne na ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Nadaljujte zdravljenje s pomalidomidom z odmerkom, za eno raven manjšim od predhodnega odmerka.                                                                                                                                                                     |
| Pri vsakem nadaljnjem zmanjšanju < 25 x 10 <sup>9</sup> /l                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Prekinite zdravljenje s pomalidomidom.                                                                                                                                                                                                                              |
| Število trombocitov se vrne na ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Nadaljujte zdravljenje s pomalidomidom z odmerkom, za eno raven manjšim od predhodnega odmerka.                                                                                                                                                                     |
| <b><u>Izpuščaj</u></b><br>Izpuščaj = 2.-3. stopnje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Razmislite o prekinitvi odmerjanja ali ukinitvi zdravljenja s pomalidomidom.                                                                                                                                                                                        |
| Izpuščaj = 4. stopnja ali nastajanje mehurjev (vključno z angioedemom, anafilaktično reakcijo, eksfoliativnim ali buloznim izpuščajem ali če domnevamo, da bi lahko šlo za Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) ali reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) | Trajno ukinite zdravljenje (glejte poglavje 4.4).                                                                                                                                                                                                                   |
| <b><u>Drugo</u></b><br>Drugi neželeni učinki ≥ 3. stopnje, povezani s pomalidomidom                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Prekinite zdravljenje s pomalidomidom za preostali del cikla. V naslednjem ciklu nadaljujte zdravljenje z odmerkom, za eno raven manjšim od predhodnega odmerka (pred ponovnim začetkom odmerjanja mora neželeni učinek izzveneti ali se ublažiti na ≤ 2. stopnjo). |

<sup>∞</sup> Navodila za prilagajanje odmerka v tej preglednici se lahko uporabljajo za pomalidomid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom in za pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom.

\*V primeru nevtropenije naj zdravnik razmisli o uporabi rastnih faktorjev.

\*\*ANC – absolutno število nevtrofilcev (absolute neutrophil count);

\*\*\*CKS – celotna krvna slika.

**Preglednica 3. Zmanjševanje odmerka pomalidomida<sup>∞</sup>**

| Raven odmerka    | Peroralni odmerek pomalidomida |
|------------------|--------------------------------|
| Začetni odmerek  | 4 mg                           |
| Raven odmerka -1 | 3 mg                           |
| Raven odmerka -2 | 2 mg                           |
| Raven odmerka -3 | 1 mg                           |

<sup>∞</sup>Zmanjšanje odmerka v tej preglednici se lahko uporablja za pomalidomid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom in za pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom.

Če se neželeni učinki pojavijo po zmanjšanju odmerka na 1 mg, je treba prenehati z zdravljenjem.

**Močni zaviralci CYP1A2**

Pri sočasnem dajanju močnih zaviralcev encima CYP1A2 (npr. ciprofloksacina, enoksacina in fluvoksamina) s pomalidomidom je treba odmerek pomalidomida zmanjšati za 50 % (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

***Prilagajanje ali prekinitev odmerjanja bortezomiba***

Za navodila o prekinitvah ali zmanjšanjih odmerkov zaradi neželenih učinkov, povezanih z bortezomibom, naj se zdravniki obračajo na povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC - Summary of Product Characteristics) za bortezomib.

***Prilagajanje ali prekinitev odmerjanja deksametazona***

Navodila o prekinitvah ali zmanjšanjih odmerkov zaradi neželenih učinkov, povezanih z majhnimi odmerki deksametazona, so opisana v preglednicah 4 in 5 v nadaljevanju. Vendar pa so odločitve o prekinitvi ali ponovnem začetku odmerjanja prepuščene zdravnikovi presoji ob upoštevanju povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

**Preglednica 4. Navodila za prilagajanje odmerka deksametazona**

| Toksičnost                                               | Prilagajanje odmerka                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dispepsija = 1. - 2. stopnje                             | Ohranite odmerek in zdravite z antagonisti histaminskih receptorjev ( $H_2$ ) ali enakovrednim zdravilom. Če simptomi vztrajajo, zmanjšajte odmerek za eno raven.                                 |
| Dispepsija $\geq$ 3. stopnje                             | Prekinite odmerjanje, dokler simptomi niso pod nadzorom. Dodajte antagonist histaminskih receptorjev ( $H_2$ ) in nadaljujte zdravljenje z odmerkom, za eno raven manjšim od predhodnega odmerka. |
| Edem $\geq$ 3. stopnje                                   | Uporabite diuretike, kot je potrebno, in odmerek zmanjšajte za eno raven.                                                                                                                         |
| Zmedenost ali spremenjeno razpoloženje $\geq$ 2. stopnje | Prekinite odmerjanje, dokler simptomi ne izzvenijo. Nadaljujte zdravljenje z odmerkom, za eno raven manjšim od predhodnega odmerka.                                                               |
| Mišična oslabeledost $\geq$ 2. stopnje                   | Prekinite odmerjanje, dokler ni oslabeledost mišic $\leq$ 1. stopnje. Nadaljujte zdravljenje z odmerkom, za eno raven manjšim od predhodnega odmerka.                                             |
| Hiperglikemija $\geq$ 3. stopnje                         | Odmerek zmanjšajte za eno raven. Zdravite z insulinom ali peroralnimi hipoglikemičnimi zdravili po potrebi.                                                                                       |

| <b>Toksičnost</b>                                                   | <b>Prilagajanje odmerka</b>                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Akutni pankreatitis                                                 | Izpuscite deksametazon iz režima zdravljenja.                                                                                                                                 |
| Drugi neželeni učinki $\geq 3$ . stopnje, povezani z deksametazonom | Prenehajte dajati deksametazon, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na $\leq 2$ . stopnjo. Nadaljujte zdravljenje z odmerkom, za eno raven manjšim od predhodnega odmerka. |

Če se okrevanje zaradi toksičnosti podaljša za več kot 14 dni, nadaljujte z odmerkom, za eno raven manjšim od predhodnega odmerka.

#### **Preglednica 5. Zmanjševanje odmerka deksametazona**

|                      | <b><math>\leq 75</math> let stari</b>                                                                                                                  | <b><math>&gt; 75</math> let stari</b>                                                                                                                  |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Raven odmerka</b> | <b>Odmerek (cikel 1-8: 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. dan 21-dnevnega cikla<br/>Cikel <math>\geq 9</math>: 1., 2., 8., 9. dan 21-dnevnega cikla)</b> | <b>Odmerek (cikel 1-8: 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. dan 21-dnevnega cikla<br/>Cikel <math>\geq 9</math>: 1., 2., 8., 9. dan 21-dnevnega cikla)</b> |
| Začetni odmerek      | 20 mg                                                                                                                                                  | 10 mg                                                                                                                                                  |
| Raven odmerka -1     | 12 mg                                                                                                                                                  | 6 mg                                                                                                                                                   |
| Raven odmerka -2     | 8 mg                                                                                                                                                   | 4 mg                                                                                                                                                   |

Deksametazon je treba ukiniti, če bolnik ne more prenašati odmerka 8 mg pri starosti  $\leq 75$  let ali 4 mg pri starosti  $> 75$  let.

V primeru trajne ukinitve katere koli sestavine režima zdravljenja je nadaljnje dajanje preostalih zdravil prepuščeno zdravnikovi presoji.

#### *Pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom*

Priporočeni začetni odmerek pomalidomida je 4 mg peroralno enkrat na dan na 1. do 21. dan vsakega 28-dnevnega cikla.

Priporočeni začetni odmerek deksametazona je 40 mg peroralno enkrat na dan na 1., 8., 15. in 22. dan vsakega 28-dnevnega cikla.

Zdravljenje s pomalidomidom v kombinaciji z deksametazonom naj se daje do napredovanja bolezni ali dokler ne pride do nesprejemljive toksičnosti.

#### *Prilagajanje ali prekinitve odmerjanja pomalidomida*

Navodila za prekinitve ali zmanjšanja pomalidomida povezanih z neželenimi učinki so opisana v preglednici 2 in 3.

#### *Prilagajanje ali prekinitve odmerjanja deksametazona*

Navodila za prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov, povezanih z deksametazonom, so opisana v preglednici 4. Navodila za zmanjševanje odmerka zaradi neželenih učinkov, povezanih z deksametazonom, so opisana v preglednici 6 v nadaljevanju. Vendar pa so odločitve o prekinitvi/ponovnem začetku odmerjanja prepuščene zdravnikovi presoji ob upoštevanju povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

#### **Preglednica 6. Zmanjševanje odmerka deksametazona**

| Raven odmerka    | ≤ 75 let stari                                   | > 75 let stari                                   |
|------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                  | 1., 8., 15. in 22. dan vsakega 28-dnevnega cikla | 1., 8., 15. in 22. dan vsakega 28-dnevnega cikla |
| Začetni odmerek  | 40 mg                                            | 20 mg                                            |
| Raven odmerka -1 | 20 mg                                            | 12 mg                                            |
| Raven odmerka -2 | 10 mg                                            | 8 mg                                             |

Deksametazon je treba ukiniti, če bolnik ne more prenašati odmerka 10 mg pri starosti ≤ 75 let ali 8 mg pri starosti > 75 let.

### Posebne populacije

#### *Starejši*

Odmerka pomalidomida ni treba prilagajati.

#### *Pomalidomid v kombinaciji z borteomibom in deksametazonom*

Za bolnike, stare > 75 let, je začetni odmerek deksametazona:

- za cikle 1 do 8: 10 mg enkrat na dan na 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. in 12. dan vsakega 21-dnevnega cikla,
- za cikel 9 in naprej: 10 mg enkrat na dan na 1., 2., 8. in 9. dan vsakega 21-dnevnega cikla.

#### *Pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom*

Za bolnike, stare > 75 let, je začetni odmerek deksametazona:

- 20 mg enkrat na 1., 8., 15. in 22. dan vsakega 28-dnevnega cikla

#### *Okvara jeter*

Bolniki s skupnim bilirubinom v serumu > 1.5 x zgornja meja normalnega območja (ULN - upper limit of normal range) so bili izključeni iz kliničnih študij. Okvara jeter zmerno vpliva na farmakokinetiko pomalidomida (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z okvaro jeter, opredeljeno po Child-Pughovih kriterijih, ni potrebna prilagoditev začetnega odmerka pomalidomida. Vendar je treba bolnike z okvaro jeter skrbno spremljati glede neželenih učinkov in po potrebi zmanjšati odmerek ali prekiniti uporabo pomalidomida.

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno prilagajanje odmerka pomalidomida. Tiste dni, ko imajo bolniki hemodializo, naj svoj odmerek pomalidomida vzamejo po hemodializi.

#### *Pediatrska populacija*

Pomalidomid ni namenjen za uporabo pri otrocih, starih od 0 do 17 let, za indikacijo diseminiranega plazmocitoma.

Izven odobrenih indikacij so pomalidomid preučevali pri otrocih, starih od 4 do 18 let, s ponavljajočimi se ali progresivnimi možganskimi tumorji, vendar rezultati študij niso omogočali zaključka, da koristi takšne uporabe odtehtajo tveganja. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2.

### Način uporabe

#### *Peroralna uporaba.*

Zdravilo Pomalidomid Accord trde kapsule je treba jemati peroralno vsak dan ob istem času. Kapsul ni dovoljeno odpirati, zdrobiti ali žvečiti (glejte poglavje 6.6). Kapsule je treba pogoltniti cele, najbolje z vodo, s hrano ali brez nje. Če bolnik en dan pozabi vzeti odmerek pomalidomida, mora naslednji dan vzeti običajni predpisani odmerek. Bolnik ne sme prilagajati odmerka, da bi nadomestil odmerek, zamujen prejšnji dan.

Priporočljivo je pritisniti samo na en konec kapsule, da jo odstranite iz pretisnega omota, s čimer boste zmanjšali nevarnost, da bi se kapsula deformirala ali prelomila.

### 4.3 Kontraindikacije

- nosečnost,
- ženske v rodni dobi, če ne izpolnjujejo vseh pogojev programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- moški bolniki, ki niso sposobni slediti zahtevanim kontracepcijskim ukrepom ali ravnati v skladu z njimi (glejte poglavje 4.4),
- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Teratogenost

Pomalidomida se ne sme jemati med nosečnostjo, ker se pričakuje teratogeni učinek. Pomalidomid je strukturno soroden talidomidu. Talidomid je za človeka znana teratogena učinkovina, ki povzroča hude, življenje ogrožajoče okvare ploda. Pomalidomid je teratogen pri podganah in kuncih, če se daje v obdobju glavne organogeneze (glejte poglavje 5.3).

Pogoji programa za preprečevanje nosečnosti morajo biti izpolnjeni za vse bolnice, razen če obstajajo zanesljivi dokazi, da bolnica ne more zanositi.

#### Merila za ženske, ki niso v rodni dobi

Za bolnico ali partnerico moškega bolnika velja, da ne more zanositi, če izpolnjuje vsaj eno od naslednjih meril:

- starost  $\geq 50$  let in naravna amenoreja  $\geq 1$  leto (amenoreja po zdravljenju raka ali med dojenjem ne izključuje zmožnosti zanositve),
- prezgodnja odpoved jajčnikov, ki jo potrdi specialist ginekolog,
- predhodna bilateralna salpingo-ooforektomija ali histerektomija,
- genotip XY, Turnerjev sindrom, agenezija maternice.

#### Svetovanje

Za ženske v rodni dobi je pomalidomid kontraindiciran, razen če so izpolnjeni vsi navedeni pogoji:

- razume pričakovano tveganje za teratogene učinke pri nerojenem otroku,
- razume potrebo po zanesljivi kontracepciji, brez prekinitve, vsaj 4 tedne pred začetkom zdravljenja, ves čas zdravljenja in vsaj 4 tedne po koncu zdravljenja,
- tudi če ima ženska v rodni dobi amenorejo, mora upoštevati vsa navodila za zanesljivo kontracepcijo,
- mora biti zmožna upoštevati zanesljive kontracepcijske ukrepe,
- mora biti obveščena ter razumeti možne posledice nosečnosti in potrebo po takojšnjem posvetu, če obstaja tveganje za zanositev,
- mora razumeti potrebo, da prične z zdravljenjem, takoj ko je pomalidomid izdan po negativnem testu nosečnosti,
- mora razumeti potrebo in biti pripravljena opraviti teste nosečnosti vsaj vsake 4 tedne, razen v primeru potrjene sterilizacije jajcevodov,
- mora potrditi, da razume tveganja in nujne previdnostne ukrepe, povezane z uporabo pomalidomida.

Zdravnik, ki predpiše zdravilo, mora pri ženskah v rodni dobi zagotoviti, da:

- bolnica upošteva vse pogoje programa za preprečevanje nosečnosti, vključno s potrditvijo, da jih ustrezno razume,
- bolnica potrdi navedene pogoje.



Za moške bolnike, ki jemljejo pomalidomid, so farmakokinetični podatki pokazali, da je pomalidomid med zdravljenjem prisoten v človeški spermi. Kot varnostni ukrep in z upoštevanjem posebnih populacij s potencialno podaljšanim časom izločanja, kot je okvara jeter, morajo vsi moški bolniki, ki jemljejo pomalidomid, izpolnjevati naslednje pogoje:

- mora razumeti pričakovano tveganje za teratogene učinke, če spolno občuje z nosečnico ali žensko v rodni dobi;
- mora razumeti potrebo po uporabi kondoma, če spolno občuje z nosečnico ali žensko v rodni dobi, ki ne uporablja zanesljive metode kontracepcije, ves čas zdravljenja, ob prekinitvi odmerjanja in še 7 dni po prekinitvi odmerjanja in/ali prenehanju zdravljenja. To vključuje tudi moške, ki so imeli vazektomijo, ki morajo uporabljati kondom, če spolno občujejo z nosečnico ali žensko v rodni dobi, ker lahko semenska tekočina v odsotnosti semenčic še vedno vsebuje pomalidomid;
- mora razumeti, da mora takoj obvestiti lečečega zdravnika, če njegova partnerica zanosi v času, ko on jemlje pomalidomid ali 7 dni po prenehanju jemanja pomalidomida, in da je priporočljivo, da partnerico takoj napoti k zdravniku specialistu za teratologijo ali zdravniku z izkušnjami v teratologiji, da oceni stanje in bolnici ustrezno svetuje.

### Kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo vsaj 4 tedne pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in vsaj 4 tedne po zdravljenju s pomalidomidom in celo med morebitnimi prekinitvami odmerjanja uporabljati vsaj eno zanesljivo kontracepcijsko metodo, razen če se zavežejo popolni in neprekinjeni abstinenci, ki se potrjuje vsak mesec. Če bolnica ne uporablja zanesljive kontracepcije, jo je treba napotiti k ustrezno usposobljenemu zdravniku, ki ji bo svetoval, za katero kontracepcijsko metodo naj se odloči, da jo lahko začne uporabljati.

Primeri ustreznih kontracepcijskih metod so:

- vsadek,
- intrauterini sistem, ki sprošča levonorgestrel,
- depo medroksiprogesteronacetata,
- sterilizacija jajcevodov,
- spolni odnosi samo z moškim partnerjem, ki so mu opravili vazektomijo; vazektomijo je treba potrditi z dvema negativnima preiskavama sperme,
- tablete za zaviranje ovulacije le s progesteronom (t. j. dezogestrel).

Zaradi povečanega tveganja za vensko trombembolijo pri bolnicah z diseminiranim plazmocitomom, ki jemljejo pomalidomid in deksametazon, uporaba kombiniranih peroralnih kontracepcijskih tablet ni priporočena (glejte tudi poglavje 4.5). Če bolnica trenutno uporablja kombinirano peroralno kontracepcijo, mora preiti na eno od zgoraj navedenih zanesljivih metod. Tveganje za vensko trombembolijo se nadaljuje 4–6 tednov po prenehanju jemanja kombinirane peroralne kontracepcije. Pri sočasnem zdravljenju z deksametazonom se lahko zanesljivost kontracepcijskih steroidov zmanjša (glejte poglavje 4.5).

Vsadki in intrauterini sistemi, ki sproščajo levonorgestrel, so povezani s povečanim tveganjem za okužbe v času vstavitve in neredne vaginalne krvavitve. Pretehtati je treba možnost uporabe profilaktičnih antibiotikov, zlasti pri bolnicah z nevtropenijo.

Vstavljanje intrauterinih vložkov, ki sproščajo baker, ni priporočljivo zaradi možnega tveganja za nastanek okužb ob času vstavitve in med menstrualno krvavitvijo, kar lahko ogrozi bolnice s hudo nevtropenijo ali hudo trombocitopenijo.

### Test nosečnosti

V skladu z lokalno prakso je treba pri ženskah v rodni dobi opraviti test nosečnosti pod zdravniškim nadzorom, z občutljivostjo vsaj 25 m i.e./ml, kot je opisano spodaj. Ta zahteva vključuje ženske v rodni dobi, ki upoštevajo popolno in neprekinjeno abstinenco. V idealnem primeru se test nosečnosti,

izdaja recepta in izdaja zdravila opravijo na isti dan. Izdaja pomalidomida ženskam v rodni dobi naj bo v roku 7 dni od izdaje recepta.

#### *Pred začetkom zdravljenja*

Test nosečnosti pod zdravniškim nadzorom je treba opraviti med posvetom, ko se predpiše pomalidomid, ali v 3 dneh pred obiskom pri zdravniku, ki predpiše zdravilo, po tem ko je bolnica vsaj 4 tedne že uporabljala zanesljivo kontracepcijo. Test mora zagotavljati, da bolnica ob začetku zdravljenja s pomalidomidom ni noseča.

#### *Sledenje in konec zdravljenja*

Test nosečnosti pod zdravniškim nadzorom je treba ponoviti vsaj vsake 4 tedne, vključno z vsaj 4 tedne po koncu zdravljenja, razen v primeru potrjene sterilizacije jajcevodov. Te teste nosečnosti je treba opraviti na dan obiska pri zdravniku, ki predpiše zdravilo, ali v 3 dneh pred obiskom zdravnika.

#### Dodatni previdnostni ukrepi

Bolnikom je treba naročiti, da nikoli ne dajo svojega zdravila drugim in da po koncu zdravljenja vrnejo neuporabljene kapsule farmacevtu.

Bolniki med zdravljenjem (vključno s prekinitvami odmerjanja) s pomalidomidom in še 7 dni po prenehanju zdravljenja ne smejo darovati krvi, semena ali sperme.

Zdravstveni delavci in skrbniki morajo pri rokovanju s pretisnim omotom ali kapsulo nositi rokavice za enkratno uporabo. Nosečnice ali ženske, ki menijo, da bi lahko bile noseče, s pretisnim omotom ali kapsulo ne smejo rokovati (glejte poglavje 6.6).

#### Izobraževalna gradiva, omejitve glede predpisovanja in izdajanja

Da bi bolnikom pomagali preprečiti izpostavitve ploda pomalidomidu, bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zdravstvenemu osebju priskrbel izobraževalno gradivo, v katerem bodo poudarjena opozorila o pričakovani teratogenosti pomalidomida. Zdravniki bodo dajali nasvete o kontracepciji pred začetkom zdravljenja in o potrebnosti testa nosečnosti. Zdravnik, ki zdravilo predpisuje, mora bolniku dati vse informacije o pričakovanem teratogenem tveganju in strogih ukrepih za preprečevanje nosečnosti, ki so določeni v programu za preprečevanje nosečnosti, in bolnikom izročiti ustrezen vodnik za bolnika, bolnikovo kartico in/ali enakovredno orodje, kot je dogovorjeno z vsakim nacionalnim pristojnim organom. V sodelovanju z vsakim nacionalnim pristojnim organom je bil implementiran program nadzorovanega dostopa, ki vključuje uporabo bolnikove kartice in/ali enakovrednega orodja za nadzor predpisovanja in/ali izdajanja ter zbiranje podatkov v zvezi z indikacijo zaradi nadzora neodobrene uporabe znotraj nacionalnega območja. V idealnem primeru se test nosečnosti, izdaja recepta in izdaja zdravila opravijo na isti dan. Ženskam v rodni dobi je dovoljeno pomalidomid izdati v roku 7 dni od izdaje recepta in zdravstveno nadzorovanega negativnega rezultata testa nosečnosti. Recept za ženske v rodni dobi se lahko izda za največ 4 tedne zdravljenja, skladno s shemami odmerjanja za odobrene indikacije (glejte poglavje 4.2), recepti za vse ostale bolnike pa se lahko izdajo za največ 12 tednov zdravljenja.

#### Hematološki dogodki

Nevtropenija je bil najpogostejše poročani hematološki neželeni učinek 3. ali 4. stopnje pri bolnikih s ponovljenim/na zdravljenje odpornim diseminiranim plazmocitomom, sledili sta anemija in trombocitopenija. Bolnike je treba spremljati za hematološke neželene učinke, zlasti nevtropenijo. Bolnikom je treba svetovati, da o febrilnih epizodah poročajo takoj. Zdravniki morajo bolnike nadzirati glede znakov krvavitve, vključno z epistaksami, zlasti ob sočasni uporabi zdravil, za katera je znano, da povečujejo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.8). Prvih 8 tednov je treba celotno krvno sliko spremljati na izhodišču, tedensko, nato pa vsak mesec. Odmerek bo morda treba prilagoditi (glejte poglavje 4.2). Bolniki bodo morda potrebovali podporo v obliki krvnih izdelkov in/ali rastnih faktorjev.

### Trombembolični dogodki

Pri bolnikih, ki so prejeli pomalidomid bodisi v kombinaciji z borteomibom in deksametazonom ali v kombinaciji z deksametazonom, so se razvili venski trombembolični dogodki (zlasti globoka venska tromboza in pljučna embolija) in arterijski trombotični dogodki (miokardni infarkt in cerebrovaskularni insult) (glejte poglavje 4.8). Bolnike z znanimi dejavniki tveganja za trombembolijo, vključno s predhodno trombozo, je treba skrbno nadzirati. Z ustreznimi ukrepi je treba poskusiti zmanjšati vse dejavnike tveganja, na katere je mogoče vplivati (npr. kajenje, hipertenzija in hiperlipidemija). Bolnikom in zdravnikom je treba svetovati, da opazujejo pojav znakov in simptomov trombembolije. Bolnikom je treba naročiti, da poiščejo zdravniško pomoč, če se razvijejo simptomi, kot so zasoplost, bolečine v prsnem košu, oteklost rok ali nog. Priporoča se antikoagulacijsko zdravljenje (razen kjer je kontraindicirano) (kot so acetilsalicilna kislina, varfarin, heparin ali klopidoogrel), zlasti pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja za trombozo. Odločitev o uporabi profilaktičnih ukrepov je treba sprejeti po skrbni oceni obstoječih dejavnikov tveganja pri posameznem bolniku. V kliničnih študijah so bolniki profilaktično prejeli acetilsalicilno kislino ali alternativno antitrombotično zdravljenje. Z uporabo eritropoetskih zdravil je povezano tveganje trombotičnih dogodkov, vključno s trombembolijo. Zato je treba eritropoetska zdravila ali druga zdravila, ki lahko povečajo tveganje za trombozo, uporabljati previdno.

### Bolezni ščitnice

Poročali so o primerih hipotiroizma. Pred začetkom zdravljenja je priporočljivo optimalno nadziranje sočasnih bolezenskih stanj, ki vplivajo na delovanje ščitnice. Priporočljivo je spremljanje delovanja ščitnice v izhodišču in med zdravljenjem.

### Periferna nevropatija

Bolniki, ki imajo periferno nevropatijo  $\geq 2$ . stopnje, so bili izključeni iz kliničnih študij s pomalidomidom. Ko se ocenjuje možnost zdravljenja teh bolnikov s pomalidomidom je potrebna ustrezna previdnost.

### Pomembna motnja v delovanju srca

Bolniki s pomembno motnjo v delovanju srca (kongestivno srčno popuščanje [razred III ali IV po klasifikaciji newyorškega združenja za srce (NYHA)]; miokardni infarkt v 12 mesecih od začetka študije; nestabilna ali slabo nadzirana angina pectoris) so bili iz kliničnih študij s pomalidomidom izključeni. Poročali so o dogodkih, povezanih s srcem, vključno s kongestivnim popuščanjem srca, pljučnim edemom in atrijsko fibrilacijo (glejte poglavje 4.8), predvsem pri bolnikih s predhodnimi boleznimi srca ali dejavniki tveganja za srce. Ko se ocenjuje možnost zdravljenja teh bolnikov s pomalidomidom, je potrebna ustrezna previdnost, vključno z rednim spremljanjem glede znakov in simptomov, povezanih s srcem.

### Sindrom tumorske lize

Bolniki z največjim tveganjem za sindrom tumorske lize so tisti, ki so imeli pred zdravljenjem največje tumorske breme. Te bolnike je treba skrbno spremljati in ustrezno ukrepati.

### Druge primarne malignosti

Pri bolnikih, ki so jemali pomalidomid, so poročali o drugih primarnih malignostih, na primer o nemelanomskem kožnem raku (glejte poglavje 4.8). Zdravniki naj pred zdravljenjem in med njim s standardnimi pregledi za rakava obolenja pri bolnikih skrbno ocenjujejo pojav drugih primarnih malignosti in uvedejo zdravljenje, kot je indicirano.

## Alergijske reakcije in hude kožne reakcije

Pri uporabi pomalidomida so poročali o angioedemu, anafilaktični reakciji in hudih dermatoloških reakcijah, vključno s SJS, TEN in DRESS (glejte poglavje 4.8). Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, morajo bolnike opozoriti na znake in simptome teh reakcij in jim svetovati, naj ob pojavu teh simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč. Pomalidomid je treba ukiniti pri eksfoliativnem ali buloznem izpuščaju ali če obstaja sum na SJS, TEN ali DRESS in ga po ukinitvi zaradi teh reakcij ne smemo spet začeti dajati. Bolniki s predhodnimi resnimi alergijskimi reakcijami med zdravljenjem s talidomidom ali lenalidomidom so bili izključeni iz kliničnih študij. Pri takih bolnikih je morda tveganje za preobčutljivostne reakcije večje in ne smejo dobivati pomalidomida. Pri kožnih izpuščajih 2. do 3. stopnje je treba razmisliti o prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja s pomalidomidom. V primeru angioedema in anafilaktične reakcije je treba zdravljenje s pomalidomidom trajno ukiniti.

## Omotičnost in zmedenost

Pri uporabi pomalidomida so poročali o omotičnosti in zmedenosti. Bolniki se morajo izogibati situacijam, kjer omotičnost in zmedenost lahko predstavljata težavo, in ne smejo uporabljati zdravil, ki lahko povzročijo omotičnost in zmedenost, ne da bi prej vprašali zdravnika za nasvet.

## Intersticijska pljučna bolezen (IPB)

Pri zdravljenju s pomalidomidom so opazili IPB in sorodne dogodke, vključno s primeri pnevmonitisa. Pri bolnikih z akutnim nastopom ali nepojasnenim poslabšanjem pljučnih simptomov je treba opraviti skrbno presojo in izključiti možnost IPB. Do zaključka preiskave teh simptomov je treba zdravljenje s pomalidomidom prekiniti in, če je IPB potrjena, uvesti ustrezno zdravljenje. Pomalidomid smemo spet začeti dajati šele po temeljiti oceni koristi in tveganj.

## Bolezni jeter

Pri bolnikih, zdravljenih s pomalidomidom, so opazili znatno zvišane ravni alanin aminotransferaze in bilirubina (glejte poglavje 4.8). Prišlo je tudi do primerov hepatitisa, ki so privedli do ukinitve zdravljenja s pomalidomidom. Priporočamo, da prvih 6 mesecev zdravljenja s pomalidomidom redno spremljate delovanje jeter, nato pa skladno s kliničnimi indikacijami.

## Infekcije

Pri bolnikih, ki so prejeli pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom in ki so bili prej okuženi z virusom hepatitisa B (HBV), so redko poročali o reaktivaciji hepatitisa B. Nekateri od teh primerov so napredovali v akutno odpoved jeter, zaradi katere so pomalidomid ukinitvi. Status virusa hepatitisa B je treba ugotoviti pred začetkom zdravljenja s pomalidomidom. Pri bolnikih, pri katerih je test na infekcijo s HBV pozitiven, je priporočljiv posvet z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B. Kadar pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom uporabljate pri bolnikih, ki so bili predhodno okuženi s HBV, vključno z bolniki, ki so anti-HBc pozitivni, a HBsAg negativni, je potrebna previdnost. Te bolnike morate ves čas zdravljenja skrbno spremljati glede znakov in simptomov aktivne infekcije s HBV.

## Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri zdravljenju s pomalidomidom so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije, vključno s smrtnimi izidi. O nastopu PML so poročali od več mesecev do več let po začetku zdravljenja s pomalidomidom. O primerih so na splošno poročali pri bolnikih, ki so sočasno jemali deksametazon ali so se predhodno zdravili z drugo imunosupresivno kemoterapijo. Zdravniki morajo redno spremljati bolnike in PML upoštevati pri diferencialni diagnozi pri bolnikih z novimi ali napredujočimi nevrološki simptomi, ali s kognitivnimi ali vedenjskimi znaki ali simptomi. Bolnikom je treba tudi priporočiti, naj svojega partnerja ali negovalce obvestijo o svojem zdravljenju, ker lahko ti opazijo simptome, ki se jih bolnik ne zaveda.

Diagnostika PML mora temeljiti na nevrološkem pregledu, magnetnoresonančnem slikanju možganov in preiskavi cerebrospinalnega likvorja glede prisotnosti DNK virusa JC (JCV) z verižno reakcijo s polimerazo (PCR) ali na biopsiji možganov s preiskavo glede prisotnosti JCV. Negativen test PCR na prisotnost JCV ne izključuje PML. Če ni mogoče postaviti alternativne diagnoze, sta potrebna dodatno spremljanje in diagnostika.

Pri sumu na PML je treba nadaljnje odmerke začasno ustaviti do izključitve PML. Če se PML potrdi, je treba zdravljenje s pomalidomidom trajno ukiniti.

#### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Učinek pomalidomida na druga zdravila

Ne pričakuje se, da bi pomalidomid povzročil klinično pomembno farmakokinetično medsebojno delovanje zaradi zaviranja ali spodbujanja izoencima P450 ali zaviranja prenašalcev, če se uporablja sočasno s substrati teh encimov ali prenašalcev. Potencial takega medsebojnega delovanja, vključno z možnim vplivom pomalidomida na farmakokinetiko kombiniranih peroralnih kontraceptivov, ni bil klinično ocenjen (glejte poglavje 4.4. Teratogenost).

#### Učinek drugih zdravil na pomalidomid

Pomalidomid delno presnavljata encima CYP1A2 in CYP3A4/5. Je tudi substrat za P-glikoprotein. Sočasno dajanje pomalidomida s ketokonazolom, ki je močan zaviralec encima CYP3A4/5 in P-gp, ali karbamazepinom, ki je močan induktor CYP3A4/5, ni imelo klinično pomembnega učinka na izpostavljenost pomalidomidu. Sočasno dajanje fluvoksamina, ki je močan zaviralec encima CYP1A2, s pomalidomidom v prisotnosti ketokonazola je povečalo srednjo izpostavljenost pomalidomidu za 107 % z 90 % intervalom zaupanja [91 % do 124 %] v primerjavi s kombinacijo pomalidomida in ketokonazola. V drugi študiji, v kateri so ocenjevali prispevek zaviralca CYP1A2 samega k spremembam presnove, je sočasno dajanje fluvoksamina samega s pomalidomidom zvečalo srednjo izpostavljenost pomalidomidu za 125 % z 90 % intervalom zaupanja [98 % do 157 %] v primerjavi s pomalidomidom samim. Pri sočasnem dajanju močnih zaviralcev encima CYP1A2 (npr. ciprofloksacina, enoksacina in fluvoksamina) s pomalidomidom zmanjšajte odmerke pomalidomida za 50 %.

#### Deksametazon

Sočasno dajanje več odmerkov do 4 mg pomalidomida z 20 mg do 40 mg deksametazona (šibek do zmeren spodbujevalec številnih encimov CYP, vključno s CYP3A) bolnikom z diseminiranim plazmocitomom ni imelo vpliva na farmakokinetiko pomalidomida v primerjavi z dajanjem samega pomalidomida.

Učinek deksametazona na varfarin ni znan. Zato je med zdravljenjem priporočeno pozorno spremljati koncentracijo varfarina.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati zanesljivo kontracepcijsko metodo. Če ženska, ki se zdravi s pomalidomidom, zanosi, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti in bolnico napotiti k zdravniku specialistu za teratologijo ali k zdravniku z izkušnjami v teratologiji, da oceni stanje in bolnici ustrezno svetuje. Če zanosi partnerica moškega, ki jemlje pomalidomid, se priporoča, da se ženska partnerica napoti k zdravniku specialistu za teratologijo ali k zdravniku z izkušnjami v teratologiji, da

oceni stanje in ji ustrezno svetuje. Pomalidomid je prisoten v spermi. Zato morajo zaradi previdnosti vsi moški, ki se zdravijo s pomalidomidom, med zdravljenjem, prekinitvami odmerjanja in 7 dni po koncu zdravljenja uporabljati kondome, če je njihova partnerica noseča ali v rodni dobi, in če ne uporablja zanesljive kontracepcije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### Nosečnost

Pričakuje se teratogeni učinek pomalidomida pri ljudeh. Pomalidomid je med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi kontraindiciran, razen če so izpolnjeni vsi pogoji za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### Dojenje

Ni znano, ali se pomalidomid izloča v materino mleko. Pomalidomid so zaznali v mleku podgan med laktacijo, ko so ga dali materam. Zaradi možnih neželenih učinkov pomalidomida pri dojenih otrocih se je treba odločiti med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

### Plodnost

Ugotovili so, da pomalidomid negativno vpliva na plodnost in je pri živalih teratogen. Pomalidomid prehaja skozi posteljico in je bil zaznan v krvi zarodkov po dajanju brejim samicam kuncev, glejte poglavje 5.3.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Pomalidomid ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri uporabi pomalidomida so poročali o utrujenosti, zmanjšani stopnji zavesti, zmedenosti in omotici. Če pri bolnikih pride do takšnih učinkov, jim je treba naročiti, naj ne vozijo avtomobila, upravljajo strojev ali opravljajo nevarnih del, medtem ko se zdravijo s pomalidomidom.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

#### *Pomalidomid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom*

Bolezni krvi in limfatičnega sistema, o katerih so najpogosteje poročali, so bile nevtropenija (54,0 %), trombocitopenija (39,9 %) in anemija (32,0 %). Drugi neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so vključevali periferno senzorično nevropatijo (48,2 %), utrujenost (38,8 %), drisko (38,1 %), zaprtje (38,1 %) in periferni edem (36,3 %). Neželeni učinki 3. ali 4. stopnje, o katerih so najpogosteje poročali, so bili bolezni krvi in limfatičnega sistema, vključno z nevtropenijo (47,1 %), trombocitopenijo (28,1 %) in anemijo (15,1 %). Resni neželeni učinek, o katerem so poročali najpogosteje, je bila pljučnica (12,2 %). Med drugimi resnimi neželenimi učinki, o katerih so poročali, so bili pireksija (4,3 %), infekcije spodnjih dihal (3,6 %), gripa (3,6 %), pljučna embolija (3,2 %), atrijska fibrilacija (3,2 %) in akutna okvara ledvic (2,9 %).

#### *Pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom*

Neželeni učinki, o katerih so v kliničnih študijah najpogosteje poročali, so bili bolezni krvi in limfatičnega sistema, vključno z anemijo (45,7 %), nevtropenijo (45,3 %) in trombocitopenijo (27 %); od splošnih težav in sprememb na mestu aplikacije so poročali o utrujenosti (28,3 %), pireksiji (21 %) in perifernem edemu (13 %); infekcijske in parazitske bolezni so vključevale pljučnico (10,7 %). O periferni nevropatiji kot neželenem učinku so poročali pri 12,3 % bolnikov, o venski emboliji ali trombozi (VTE) kot neželenem učinku pa pri 3,3 % bolnikov. Neželeni učinki 3. ali 4. stopnje, o katerih so najpogosteje poročali, so bili bolezni krvi in limfatičnega sistema, vključno z nevtropenijo (41,7 %), anemijo (27 %) in trombocitopenijo (20,7 %); infekcijske in parazitske bolezni, vključno s pljučnico (9 %); splošne težave in spremembe na mestu aplikacije, vključno z utrujenostjo (4,7 %), pireksijo (3 %) in perifernim edemom (1,3 %). Resni neželeni učinek, o katerem so poročali

najpogostejše, je bila pljučnica (9,3 %). Med drugimi resnimi neželenimi učinki, o katerih so poročali, so bili febrilna nevtropenija (4,0 %), nevtropenija (2,0 %), trombocitopenija (1,7 %) in VTE (1,7 %).

Neželeni učinki so bili pogostejši v prvih 2 ciklih zdravljenja s pomalidomidom.

#### Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih s pomalidomidom v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom, pomalidomidom v kombinaciji z deksametazonom in pri spremljanju po prihodu zdravila na trg so naštet v preglednici 7 po organskih sistemih in pogostnosti za vse neželene učinke in za neželene učinke 3. ali 4. stopnje.

Pogostnosti so opredeljene v skladu z veljavnimi smernicami kot zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) in občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 7. Neželeni učinki zdravila (NUZ), o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in po prihodu zdravila na trg.**

| Kombinacija zdravil                                                                       | Pomalidomid/<br>bortezomib/deksametazon |                      | Pomalidomid/<br>deksametazon |                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------|------------------------------|----------------------|
|                                                                                           | Vsi<br>NUZ                              | NUZ<br>3.-4. stopnje | Vsi<br>NUZ                   | NUZ<br>3.-4. stopnje |
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>                                                  |                                         |                      |                              |                      |
| pljučnica                                                                                 | zelo pogosti                            | zelo pogosti         | -                            | -                    |
| pljučnica (bakterijske, virusne in glivične okužbe, vključno z oportunističnimi okužbami) | -                                       | -                    | zelo pogosti                 | pogosti              |
| bronhitis                                                                                 | zelo pogosti                            | pogosti              | pogosti                      | občasni              |
| okužbe zgornjih dihal                                                                     | zelo pogosti                            | pogosti              | pogosti                      | pogosti              |
| virusne okužbe zgornjih dihal                                                             | zelo pogosti                            | -                    | -                            | -                    |
| sepsa                                                                                     | pogosti                                 | pogosti              | -                            | -                    |
| septični šok                                                                              | pogosti                                 | pogosti              | -                            | -                    |
| nevtropenična sepsa                                                                       | -                                       | -                    | pogosti                      | pogosti              |
| kolitis, ki ga povzroča <i>Clostridium difficile</i>                                      | pogosti                                 | pogosti              | -                            | -                    |
| bronhopnevmonija                                                                          | -                                       | -                    | pogosti                      | pogosti              |
| okužbe dihal                                                                              | pogosti                                 | pogosti              | pogosti                      | pogosti              |
| okužbe spodnjih dihal                                                                     | pogosti                                 | pogosti              | -                            | -                    |
| okužbe pljuč                                                                              | pogosti                                 | občasni              | -                            | -                    |
| gripa                                                                                     | zelo pogosti                            | pogosti              | -                            | -                    |
| bronhiolitis                                                                              | pogosti                                 | pogosti              | -                            | -                    |
| okužbe sečil                                                                              | zelo pogosti                            | pogosti              | -                            | -                    |

| Kombinacija zdravil                                                                | Pomalidomid/<br>bortezomib/deksametazon |                        | Pomalidomid/<br>deksametazon |                        |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|
|                                                                                    | Vsi<br>NUZ                              | NUZ<br>3.-4. stopnje   | Vsi<br>NUZ                   | NUZ<br>3.-4. stopnje   |
| nazofaringitis                                                                     | -                                       | -                      | pogosti                      | -                      |
| herpes zoster                                                                      | -                                       | -                      | pogosti                      | občasni                |
| reaktivacija hepatitisa B                                                          | -                                       | -                      | neznana<br>pogostnost*       | neznana<br>pogostnost* |
| <b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b> |                                         |                        |                              |                        |
| bazalnocelični karcinom                                                            | pogosti                                 | občasni                | -                            | -                      |
| bazalnocelični karcinom<br>kože                                                    | -                                       | -                      | občasni                      | občasni                |
| ploščatocelični karcinom<br>kože                                                   | -                                       | -                      | občasni                      | občasni                |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>                                        |                                         |                        |                              |                        |
| nevtropenija                                                                       | zelo pogosti                            | zelo pogosti           | zelo pogosti                 | zelo pogosti           |
| trombocitopenija                                                                   | zelo pogosti                            | zelo pogosti           | zelo pogosti                 | zelo pogosti           |
| levkopenija                                                                        | zelo pogosti                            | pogosti                | zelo pogosti                 | pogosti                |
| anemija                                                                            | zelo pogosti                            | zelo pogosti           | zelo pogosti                 | zelo pogosti           |
| febrilna nevtropenija                                                              | pogosti                                 | pogosti                | pogosti                      | pogosti                |
| limfopenija                                                                        | pogosti                                 | pogosti                | -                            | -                      |
| pancitopenija                                                                      | -                                       | -                      | pogosti*                     | pogosti*               |
| <b>Bolezni imunskega sistema</b>                                                   |                                         |                        |                              |                        |
| angioedem                                                                          | -                                       | -                      | pogosti*                     | občasni*               |
| urtikarija                                                                         | -                                       | -                      | pogosti*                     | občasni*               |
| anafilaktična reakcija                                                             | neznana<br>pogostnost*                  | neznana<br>pogostnost* | -                            | -                      |
| zavrnitev presajenega<br>solidnega organa                                          | neznana<br>pogostnost*                  | -                      | -                            | -                      |
| <b>Bolezni endokrinega sistema</b>                                                 |                                         |                        |                              |                        |
| hipotiroidizem                                                                     | občasni*                                | -                      | -                            | -                      |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>                                              |                                         |                        |                              |                        |
| hipokaliemija                                                                      | zelo pogosti                            | pogosti                | -                            | -                      |
| hiperglikemija                                                                     | zelo pogosti                            | pogosti                | -                            | -                      |
| hipomagneziemija                                                                   | pogosti                                 | pogosti                | -                            | -                      |
| hipokalcemija                                                                      | pogosti                                 | pogosti                | -                            | -                      |
| hipofosfatemija                                                                    | pogosti                                 | pogosti                | -                            | -                      |
| hiperkaliemija                                                                     | pogosti                                 | pogosti                | pogosti                      | pogosti                |
| hiperkalcemija                                                                     | pogosti                                 | pogosti                | -                            | -                      |



| Kombinacija zdravil                                  | Pomalidomid/<br>bortezomib/deksametazon |                      | Pomalidomid/<br>deksametazon |                      |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------|------------------------------|----------------------|
|                                                      | Vsi<br>NUZ                              | NUZ<br>3.-4. stopnje | Vsi<br>NUZ                   | NUZ<br>3.-4. stopnje |
| <b>Organski sistem<br/>/prednostni izraz</b>         |                                         |                      |                              |                      |
| hiponatriemija                                       | -                                       | -                    | pogosti                      | pogosti              |
| zmanjšan apetit                                      | -                                       | -                    | zelo pogosti                 | občasni              |
| hiperurikemija                                       | -                                       | -                    | pogosti*                     | pogosti*             |
| sindrom tumorske lize                                | -                                       | -                    | občasni*                     | občasni*             |
| <b>Psihiatrične motnje</b>                           |                                         |                      |                              |                      |
| nespečnost                                           | zelo pogosti                            | pogosti              | -                            | -                    |
| depresija                                            | pogosti                                 | pogosti              | -                            | -                    |
| stanje zmedenosti                                    | -                                       | -                    | pogosti                      | pogosti              |
| <b>Bolezni živčevja</b>                              |                                         |                      |                              |                      |
| periferna senzorična<br>nevropatija                  | zelo pogosti                            | pogosti              | pogosti                      | občasni              |
| omotica                                              | zelo pogosti                            | občasni              | pogosti                      | občasni              |
| tremor                                               | zelo pogosti                            | občasni              | pogosti                      | občasni              |
| sinkopa                                              | pogosti                                 | pogosti              | -                            | -                    |
| periferna senzorično-<br>motorična nevropatija       | pogosti                                 | pogosti              | -                            | -                    |
| parestezija                                          | pogosti                                 | -                    | -                            | -                    |
| disgeezija                                           | pogosti                                 | -                    | -                            | -                    |
| zmanjšana stopnja zavesti                            | -                                       | -                    | pogosti                      | pogosti              |
| intrakranialna krvavitev                             | -                                       | -                    | pogosti*                     | občasni*             |
| cerebrovaskularni insult                             | -                                       | -                    | občasni*                     | občasni*             |
| <b>Očesne bolezni</b>                                |                                         |                      |                              |                      |
| katarakta                                            | pogosti                                 | pogosti              | -                            | -                    |
| <b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b> |                                         |                      |                              |                      |
| vtroglavica                                          | -                                       | -                    | pogosti                      | pogosti              |
| <b>Srčne bolezni</b>                                 |                                         |                      |                              |                      |
| atrijska fibrilacija                                 | zelo pogosti                            | pogosti              | pogosti*                     | pogosti*             |
| popuščanje srca                                      | -                                       | -                    | pogosti*                     | pogosti*             |
| miokardni infarkt                                    | -                                       | -                    | pogosti*                     | občasni*             |
| <b>Žilne bolezni</b>                                 |                                         |                      |                              |                      |
| globoka venska tromboza                              | pogosti                                 | občasni              | pogosti                      | občasni              |
| hipotenzija                                          | pogosti                                 | pogosti              | -                            | -                    |
| hipertenzija                                         | pogosti                                 | pogosti              | -                            | -                    |

| Kombinacija zdravil                                               | Pomalidomid/<br>bortezomib/deksametazon |                      | Pomalidomid/<br>deksametazon |                        |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------|------------------------------|------------------------|
|                                                                   | Vsi<br>NUZ                              | NUZ<br>3.-4. stopnje | Vsi<br>NUZ                   | NUZ<br>3.-4. stopnje   |
| <b>Organski sistem<br/>/prednostni izraz</b>                      |                                         |                      |                              |                        |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>    |                                         |                      |                              |                        |
| dispneja                                                          | zelo pogosti                            | pogosti              | zelo pogosti                 | pogosti                |
| kašelj                                                            | zelo pogosti                            | -                    | zelo pogosti                 | občasni                |
| pljučna embolija                                                  | pogosti                                 | pogosti              | pogosti                      | občasni                |
| epistaksa                                                         | -                                       | -                    | pogosti*                     | občasni*               |
| intersticijska pljučna bolezen                                    | -                                       | -                    | pogosti*                     | občasni*               |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                           |                                         |                      |                              |                        |
| driska                                                            | zelo pogosti                            | pogosti              | zelo pogosti                 | pogosti                |
| bruhanje                                                          | zelo pogosti                            | pogosti              | pogosti                      | pogosti                |
| navzea                                                            | zelo pogosti                            | občasni              | zelo pogosti                 | občasni                |
| zaprtje                                                           | zelo pogosti                            | pogosti              | zelo pogosti                 | pogosti                |
| bolečina v trebuhu                                                | zelo pogosti                            | pogosti              | -                            | -                      |
| bolečina v zgornjem delu<br>trebuha                               | pogosti                                 | občasni              | -                            | -                      |
| stomatitis                                                        | pogosti                                 | občasni              | -                            | -                      |
| suha usta                                                         | pogosti                                 | -                    | -                            | -                      |
| napihnjen trebuh                                                  | pogosti                                 | občasni              | -                            | -                      |
| gastrointestinalna krvavitev                                      | -                                       | -                    | pogosti                      | občasni                |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>                      |                                         |                      |                              |                        |
| hiperbilirubinemija                                               | -                                       | -                    | občasni                      | občasni                |
| hepatitis                                                         | -                                       | -                    | občasni*                     | -                      |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                                   |                                         |                      |                              |                        |
| izpuščaj                                                          | zelo pogosti                            | pogosti              | pogosti                      | pogosti                |
| pruritus                                                          | -                                       | -                    | pogosti                      | -                      |
| reakcija na zdravilo z<br>eozinofilijo in sistemskimi<br>simptomi | -                                       | -                    | neznana<br>pogostnost*       | neznana<br>pogostnost* |
| toksična epidermalna<br>nekroliza                                 | -                                       | -                    | neznana<br>pogostnost*       | neznana<br>pogostnost* |
| Stevens-Johnsonov sindrom                                         | -                                       | -                    | neznana<br>pogostnost*       | neznana<br>pogostnost* |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>      |                                         |                      |                              |                        |
| mišična šibkost                                                   | zelo pogosti                            | pogosti              | -                            | -                      |
| bolečina v hrbtu                                                  | zelo pogosti                            | pogosti              | -                            | -                      |
| bolečina v kosteh                                                 | pogosti                                 | občasni              | zelo pogosti                 | pogosti                |

| Kombinacija zdravil                                    | Pomalidomid/<br>bortezomib/deksametazon |                      | Pomalidomid/<br>deksametazon |                      |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------|------------------------------|----------------------|
|                                                        | Vsi<br>NUZ                              | NUZ<br>3.-4. stopnje | Vsi<br>NUZ                   | NUZ<br>3.-4. stopnje |
| mišični spazmi                                         | zelo pogosti                            | -                    | zelo pogosti                 | občasni              |
| <b>Bolezni sečil</b>                                   |                                         |                      |                              |                      |
| akutna okvara ledvic                                   | pogosti                                 | pogosti              | -                            | -                    |
| kronična okvara ledvic                                 | pogosti                                 | pogosti              | -                            | -                    |
| zastajanje urina                                       | pogosti                                 | pogosti              | pogosti                      | občasni              |
| odpoved ledvic                                         | -                                       | -                    | pogosti                      | pogosti              |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b>                     |                                         |                      |                              |                      |
| bolečina v medenici                                    |                                         |                      | pogosti                      | pogosti              |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b> |                                         |                      |                              |                      |
| utrujenost                                             | zelo pogosti                            | pogosti              | zelo pogosti                 | pogosti              |
| pireksija                                              | zelo pogosti                            | pogosti              | zelo pogosti                 | pogosti              |
| periferni edemi                                        | zelo pogosti                            | pogosti              | zelo pogosti                 | pogosti              |
| nekardialna bolečina v prsnem košu                     | pogosti                                 | pogosti              | -                            | -                    |
| edemi                                                  | pogosti                                 | pogosti              | -                            | -                    |
| <b>Preiskave</b>                                       |                                         |                      |                              |                      |
| zvišana alanin aminotransferaza                        | pogosti                                 | pogosti              | pogosti                      | pogosti              |
| zmanjšana telesna masa                                 | pogosti                                 | pogosti              | -                            | -                    |
| zmanjšanje števila nevtrofilcev                        | -                                       | -                    | pogosti                      | pogosti              |
| zmanjšanje števila levkocitov                          | -                                       | -                    | pogosti                      | pogosti              |
| zmanjšanje števila trombocitov                         | -                                       | -                    | pogosti                      | pogosti              |
| zvišanje sečne kisline v krvi                          | -                                       | -                    | pogosti*                     | občasni*             |
| <b>Poškodbe, zastupitve in zapleti pri posegih</b>     |                                         |                      |                              |                      |
| padec                                                  | pogosti                                 | pogosti              | -                            | -                    |

\* O tem so poročali pri uporabi po prihodu zdravila na trg.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Pogostnosti v tem poglavju so iz kliničnih študij pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje s pomalidomidom v kombinaciji bodisi z bortezomibom in deksametazonom (Pom+Btz+deks) bodisi z deksametazonom (Pom+deks).

#### *Teratogenost*

Pomalidomid je strukturno soroden talidomidu. Talidomid je znana za človeka teratogena učinkovina, ki povzroča hude, življenje ogrožajoče okvare ploda. Ugotovili so, da je pomalidomid teratogen pri

podganah in kuncih, če se daje v obdobju glavne organogeneze (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Pri jemanju pomalidomida med nosečnostjo se pri ljudeh pričakuje teratogeni učinek (glejte poglavje 4.4).

#### *Nevtropenija in trombocitopenija*

Nevtropenija se je pojavila pri največ 54,0 % (Pom+Btz+deks) bolnikov (pri 47,1 % (Pom+Btz+deks) 3. ali 4. stopnje). Nevtropenija je povzročila ukinitvev pomalidomida pri 0,7 % bolnikov in je bila redko resna.

O febrilni nevtropeniji (FN) so poročali pri 3,2 % (Pom+Btz+deks) bolnikov in 6,7 % (Pom+deks) bolnikov, resna je bila pri 1,8 % (Pom+Btz+deks) bolnikov in 4,0 % (Pom+deks) bolnikov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Trombocitopenija se je pojavila pri 39,9 % (Pom+Btz+deks) bolnikov in 27,0 % (Pom+deks) bolnikov. Trombocitopenija je bila 3. ali 4. stopnje pri 28,1 % (Pom+Btz+deks) bolnikov in 20,7 % (Pom+deks) bolnikov, povzročila je ukinitvev pomalidomida pri 0,7 % (Pom+Btz+deks) bolnikov in 0,7 % (Pom+deks) bolnikov in je bila resna pri 0,7 % (Pom+Btz+deks) in 1,7 % (Pom+deks) bolnikov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Nevtropenija in trombocitopenija sta kazali nagnjenje k pogostnejšemu pojavljanju v prvih 2 ciklih zdravljenja s pomalidomidom bodisi v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom ali v kombinaciji z deksametazonom.

#### *Okužbe*

Okužbe so bile najpogostejša nehematološka toksičnost.

Okužbe so se pojavile pri 83,1 % (Pom+Btz+deks) bolnikov in 55,0 % (Pom+deks) bolnikov (34,9 % (Pom+Btz+ deks) in 24,0 % (Pom+deks) 3. ali 4. stopnje). Najpogostnejši okužbi sta bili okužba zgornjih dihal in pljučnica. Smrtne okužbe (5. stopnja) so se pojavile pri 4,0 % (Pom+Btz+ deks) bolnikov in 2,7 % (Pom+deks) bolnikov. Okužbe so povzročile ukinitvev pomalidomida pri 3,6 % (Pom+Btz+ deks) bolnikov in 2,0 % (Pom+deks) bolnikov.

#### *Trombembolični dogodki*

Profilaksa z acetilsalicilno kislino (in drugimi antikoagulantmi pri bolnikih z velikim tveganjem) je bila obvezna za vse bolnike v kliničnih študijah. Priporočljivo je antikoagulacijsko zdravljenje (razen če je kontraindicirano) (glejte poglavje 4.4).

Venski trombembolični dogodki (VTE) so se pojavili pri 12,2 % (Pom+Btz+deks) in 3,3 % (Pom+deks) bolnikov (5,8 % (Pom+Btz+deks) in 1,3 % (Pom+deks) 3. ali 4. stopnje). O resnih VTE so poročali pri 4,7 % (Pom+Btz+ deks) in 1,7 % (Pom+deks) bolnikov, o smrtnih primerih niso poročali, VTE pa so bili povezani z ukinitvijo pomalidomida pri do 2,2 % (Pom+Btz+deks) bolnikov.

#### *Periferna nevropatija - pomalidomid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom*

Bolniki s potekajočo periferno nevropatijo  $\geq 2$ . stopnje z bolečinami v 14 dneh pred randomizacijo so bili izključeni iz kliničnih preskušanj. Periferna nevropatija se je pojavila pri 55,4 % bolnikov (pri 10,8 % 3. stopnje; pri 0,7 % 4. stopnje). Pogostnost, popravljena za izpostavljenost, je bila med skupinami zdravljenja primerljiva. Približno 30 % bolnikov s periferno nevropatijo je imelo anamnezo nevropatije v izhodišču. Periferna nevropatija je povzročila ukinitvev bortezomiba pri približno 14,4 % bolnikov, pomalidomida pri 1,8 % in deksametazona pri 1,8 % bolnikov v skupini s Pom+Btz+deks in 8,9 % bolnikov v skupini s Btz+deks.

#### *Periferna nevropatija - pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom*

Bolniki s potekajočo periferno nevropatijo  $\geq 2$ . stopnje so bili izključeni iz kliničnih študij. Periferna nevropatija se je pojavila pri 12,3 % bolnikov (pri 1,0 % 3. ali 4. stopnje). O resnih reakcijah periferne nevropatije niso poročali, periferna nevropatija pa je povzročila ukinitvev odmerjanja pri 0,3 % bolnikov (glejte poglavje 4.4).

### *Krvavitve*

Pri uporabi pomalidomida so poročali o krvavitvah, posebno pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so sočasna zdravila, ki zvečajo dovzetnost za krvavitve. Hemoragični dogodki vključujejo epistakso, znotrajlobanjske krvavitve in gastrointestinalne krvavitve.

### *Alergijske reakcije in hude kožne reakcije*

Pri uporabi pomalidomida so poročali o angioedemu, anafilaktični reakciji in hudih dermatoloških reakcijah, vključno s SJS, TEN in DRESS. Bolniki z anamnezo hudega izpuščaja, ki je bil povezan z zdravljenjem z lenalidomidom ali s talidomidom, ne smejo prejemati pomalidomida (glejte poglavje 4.4).

### *Pediatrična populacija*

Neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih (starih od 4 do 18 let) s ponavljajočimi se ali progresivnimi možganskimi tumorji so bili skladni z znanim profilom varnosti pomalidomida pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 5.1).

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Raziskali so enkratne odmerke pomalidomida do 50 mg pri zdravih prostovoljcih, ne da bi poročali o resnih neželenih učinkih, povezanih s prevelikim odmerjanjem. Raziskali so tako velike odmerke, kot so večkratni dnevni odmerki po 10 mg pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ne da bi poročali o resnih neželenih učinkih, povezanih s prevelikim odmerjanjem. Toksičnost, ki je omejevala odmerke, je bila mielosupresija. V študijah so ugotovili, da se pomalidomid odstrani s hemodializo.

V primeru prevelikega odmerka se svetuje podpora nega.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AX06

### Mehanizem delovanja

Pomalidomid deluje tumoricidno neposredno proti plazmocitomu, ima imunomodulatorno aktivnost ter zavira podporo stromalnih celic za celično rast tumorja diseminiranega plazmocitoma. Bolj natančno pomalidomid zavira proliferacijo in spodbuja apoptozo hematopoetskih tumorskih celic. Pomalidomid dodatno zavira proliferacijo celičnih linij diseminiranega plazmocitoma, odpornih na lenalidomid, in v sinergiji z deksametazonom povzroči apoptozo tumorskih celic celičnih linij, občutljivih na lenalidomid in odpornih na lenalidomid. Pomalidomid okrepi celično imunost, ki jo posredujejo celice T in naravne ubijalke (NK - *Natural Killer*), ter zavira nastajanje proinflammatoryh citokinov (npr. TNF- $\alpha$  in IL-6) z monociti. Pomalidomid zavira tudi angiogenezo, tako da blokira migracijo in adhezijo endotelijskih celic.

Pomalidomid se veže neposredno na beljakovino cereblon (CRBN), ki je del kompleksa ligaze E3, ki vključuje beljakovino, ki se veže na poškodbe deoksiribonukleinske kisline (DDB1 - DNA damage-binding protein 1-), kulin 4 (CUL4) in kulinski regulator 1 (Roc1- regulator of cullins-1), in lahko inhibira avto-ubikvitinacijo CRBN v kompleksu. Ubikvitin ligaze E3 so odgovorne za poli-

ubikvitinacijo različnih substratnih beljakovin in lahko deloma razložijo pleiotropne celične učinke, ki jih ugotavljamo pri zdravljenju s pomalidomidom.

V prisotnosti pomalidomida *in vitro* sta substratni beljakovini Aiolos in Ikaros tarči ubikvitinacije in poznejše degradacije, kar vodi v neposredne citotoksične in imunomodulatorne učinke. *In vivo* je zdravljenje s pomalidomidom povzročilo znižanje ravni Ikarosa pri bolnikih z recidivnim diseminiranim plazmocitomom, odpornim proti zdravljenju z lenalidomidom.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### *Pomalidomid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom*

Učinkovitost in varnost pomalidomida v kombinaciji z bortezomibom in nizkoodmernim deksametazonom (Pom+Btz+NO-deks) so primerjali z bortezomibom in nizkoodmernim deksametazonom (Btz+NO-deks) v multicentrični, randomizirani, odprti študiji faze III (CC-4047-MM-007) pri predhodno zdravljenih odraslih bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli vsaj en predhodno režim zdravljenja, vključno z lenalidomidom, in pri katerih je bilo dokazano napredovanje bolezni ob ali po zadnjem zdravljenju. V študijo je bilo vključenih in randomiziranih skupaj 559 bolnikov: 281 v skupino Pom+Btz+NO-deks in 278 v skupino Btz+NO-deks. 54 % bolnikov je bilo moških z mediano starostjo celotne populacije 68 let (min, maks: 27, 89 let). Približno 70 % bolnikov je bilo odpornih proti lenalidomidu (71,2 % v skupini Pom+Btz+NO-deks, 68,7 % v skupini Btz+NO-deks). Približno 40 % bolnikov je imelo prvi recidiv, približno 73 % bolnikov pa je kot predhodno zdravljenje prejelo bortezomib.

Bolnikom v skupini Pom+Btz+NO-deks so dajali 4 mg pomalidomida peroralno na 1. do 14. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup>/odmerek) so dajali bolnikom v obeh skupinah študije na 1., 4., 8. in 11. dan 21-dnevnega cikla v 1. do 8. ciklu; in na 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla v 9. ciklu in naprej. Nizkoodmerni deksametazon (20 mg/dan [ $\leq$  75 let starosti] ali 10 mg/dan [ $>$  75 let starosti]) so dajali bolnikom v obeh skupinah študije na 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. in 12. dan 21-dnevnega cikla v 1. do 8. ciklu; in na 1., 2., 8. in 9. dan vsakega naslednjega 21-dnevnega cikla od 9. cikla naprej. Po potrebi so zaradi nadziranja toksičnosti zmanjševali odmerke in začasno prekinili zdravljenje ali prenehali z njim (glejte poglavje 4.2).

Primarni cilj študije za dokaz učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja (PFS - progression free survival), ki ga je ocenjeval neodvisni presojevalni odbor (IRAC - Independent Response Adjudication Committee) po kriterijih IMWG z uporabo populacije z namenom zdravljenja (ITT - intention to treat). Po medianem času spremljanja 15,9 meseca je bil v skupini Pom+Btz+NO-deks mediani čas PFS 11,20 meseca (95 % IZ: 9,66; 13,73). V skupini Btz+NO-deks je bil mediani čas PFS 7,1 meseca (95 % IZ: 5,88; 8,48).

Povzetek celotnih podatkov učinkovitosti kaže preglednica 8, uporabljen je bil datum zaključka zbiranja podatkov 26. oktober 2017. Kaplan-Meierjeva krivulja za PFS za populacijo ITT je na sliki 1.

#### **Preglednica 8. Povzetek celotnih podatkov učinkovitosti**

|                                                    | Pom+Btz+NO-deks<br>(N = 281) | Btz+NO-deks<br>(N = 278) |
|----------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| <b>PFS (meseci)</b>                                |                              |                          |
| Mediana <sup>a</sup> čas (95 % IZ) <sup>b</sup>    | 11,20 (9,66; 13,73)          | 7,10 (5,88; 8,48)        |
| HR <sup>c</sup> (95 % IZ), vrednost p <sup>d</sup> | 0,61 (0,49; 0,77), < 0,0001  |                          |
| <b>ORR, n (%)</b>                                  | 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 % IZ) <sup>e</sup> , vrednost p <sup>f</sup> | 5,02 (3,35; 7,52), < 0,001 |                     |
| <b>DoR (meseci)</b>                                 |                            |                     |
| Mediani <sup>a</sup> čas (95 % IZ) <sup>b</sup>     | 13,7 (10,94; 18,10)        | 10,94 (8,11; 14,78) |
| HR <sup>c</sup> (95 % IZ)                           | 0,76 (0,56; 1,02)          |                     |

Btz = bortezomib; IZ = interval zaupanja; CR = popolni odziv (complete response); DoR = trajanje odziva (duration of response); HR = razmerje tveganja (hazard ratio); NO-deks = nizkoodmemi deksametazon; OR = razmerje verjetnosti (odds ratio); ORR = celotna odzivnost (overall response rate); PFS = preživetje brez napredovanja (progression free survival); POM = pomalidomid; PR = delen odziv (partial response); sCR = prepričljiv popoln odziv (stringent complete response); VGPR = zelo dober delen odziv (very good partial response).

<sup>a</sup> Mediana temelji na Kaplan-Meierjevi oceni.

<sup>b</sup> 95 % IZ okrog mediane.

<sup>c</sup> Na podlagi Coxovega modela proporcionalnih tveganj.

<sup>d</sup> Vrednost p temelji na stratificiranem testu log-rank.

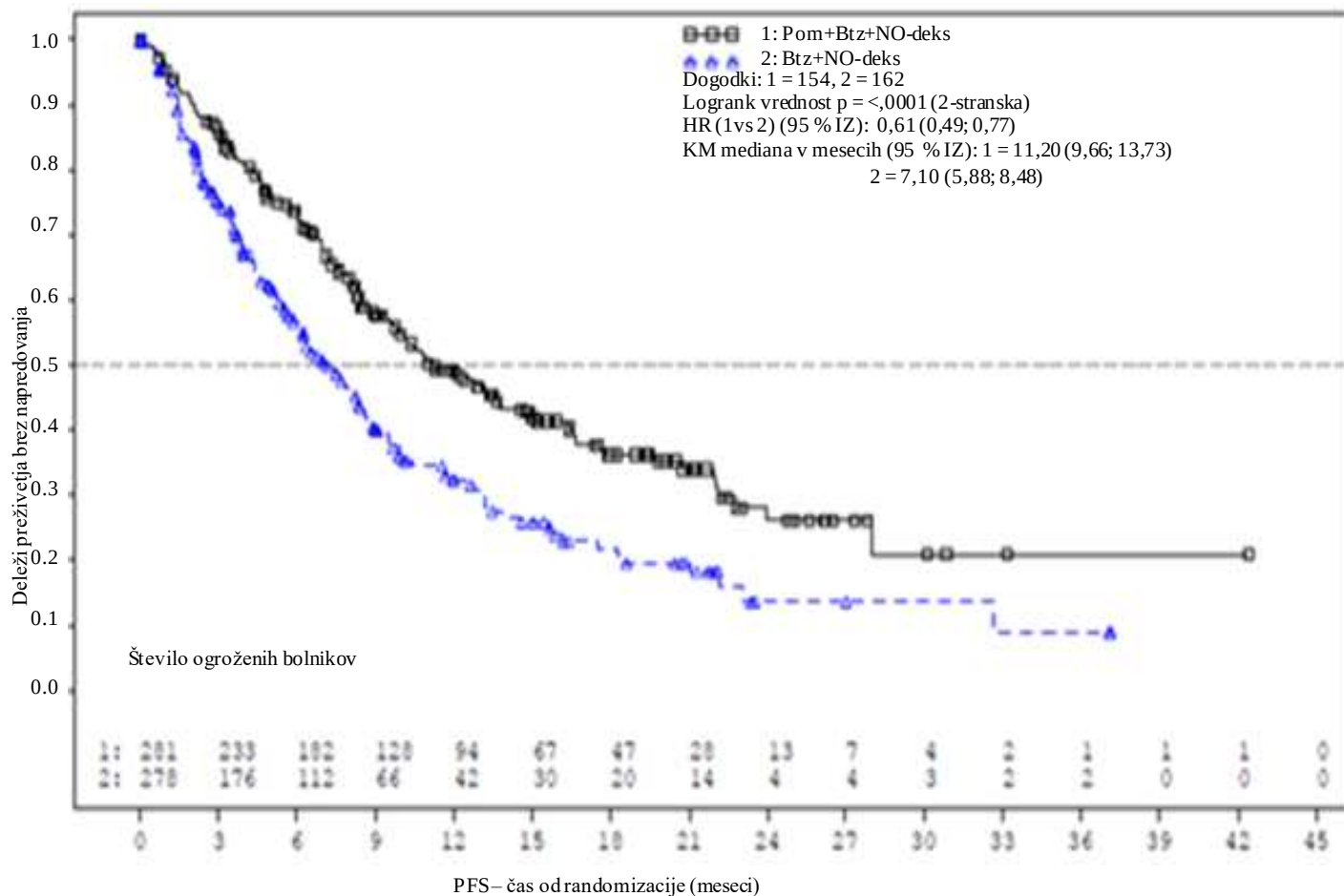
<sup>e</sup> Razmerje verjetnosti velja za Pom+Btz+NO-deks:Btz+NO-deks.

<sup>f</sup> Vrednost p temelji na testu CMH, stratificiranem po starosti (< 75 proti > 75), predhodnem številu zdravljenj proti diseminiranemu plazmocitomu (1 proti > 1) in mikroglobulinu beta-2 ob presejanju (< 3,5 mg/l proti ≥ 3,5 mg/l — ≤ 5,5 mg/l proti > 5,5 mg/l).

Mediana trajanja zdravljenja je bila 8,8 meseca (12 ciklov zdravljenja) v skupini Pom+Btz+NO-deks in 4,9 meseca (7 ciklov zdravljenja) v skupini Btz+NO-deks.

Korist za PFS je bila izrazitejša pri bolnikih, ki so prejeli samo eno vrsto predhodnega zdravljenja. Pri bolnikih, ki so prejeli eno predhodno vrsto zdravljenja proti diseminiranemu plazmocitomu, je bil mediani čas PFS 20,73 meseca (95 % IZ: 15,11; 27,99) v skupini Pom + Btz + NO-deks in 11,63 meseca (95 % IZ: 7,52; 15,74) v skupini Btz + NO-deks. Pri zdravljenju s Pom + Btz + NO-deks so ugotovili 46-odstotno zmanjšanje tveganja (HR = 0,54; 95 % IZ: 0,36; 0,82).

**Slika 1. Preživetje brez napredovanja na podlagi IRAC-ovega pregleda odzivov na podlagi kriterijev IMWG (stratificirani test Log Rank) (populacija ITT).**



Datum zaključka zbiranja podatkov: 26. oktober 2017.

Pri končni analizi celokupnega preživetja (OS), z upoštevanjem datuma zaključka zbiranja podatkov 13. maj 2022 (mediana obdobja spremljanja 64,5 meseca), je bil mediani čas OS po Kaplan-Meierjevi oceni 35,6 meseca za skupino Pom + Btz + NO-deks in 31,6 meseca za skupino Btz + NO-deks; HR = 0,94; 95-% IZ: -0,77; 1,15, s celokupno pogostnostjo dogodkov 70,0 %. Analiza OS ni bila prilagojena, da bi upoštevala naknadno prejete terapije.

#### *Pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom*

Učinkovitost in varnost pomalidomida v kombinaciji z deksametazonom so ocenili v multicentrični, randomizirani, odprti študiji faze III (CC-4047-MM-003), v kateri so zdravljenje s pomalidomidom in nizkoodmernim deksametazonom (POM + NO-deks) primerjali s samo viskoodmernim deksametazonom (VO-deks) pri predhodno zdravljenih odraslih bolnikih s ponovljenim in na zdravljenje odpornim diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno prejeli vsaj dva režima zdravljenja, vključno z lenalidomidom in bortezomibom, in pri katerih je bilo po zadnjem zdravljenju dokazano napredovanje bolezni. V študijo je bilo vključenih skupaj 455 bolnikov: 302 v skupino POM + NO-deks in 153 v skupino VO-deks. Večina bolnikov je bila moških (59 %) in belcev (79 %); mediana starost celotne populacije je bila 64 let (min, maks: 35, 87 let).

Bolnikom v skupini POM + NO-deks so dajali 4 mg pomalidomida peroralno od 1. do 21. dne vsakega 28-dnevnega cikla. NO-deks (40 mg) so dajali enkrat na dan 1., 8., 15. in 22. dan 28-dnevnega cikla. V skupini VO-deks so deksametazon (40 mg) dajali enkrat na dan od 1. do vključno 4. dne, od 9. do vključno 12. dne in od 17. do vključno 20. dne 28-dnevnega cikla. Bolniki stari > 75 let so zdravljenje začeli z 20 mg deksametazona. Zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezni.



Primarni cilj študije za dokaz učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja po kriterijih Mednarodne delovne skupine za plazmocitom (IMWG - International Myeloma Working Group). Za populacijo z namenom zdravljenja (ITT - intention to treat) je bil mediani čas PFS po pregledu Neodvisnega presojevalnega odbora (IRAC - Independent Review Adjudication Committee) na podlagi kriterijev IMWG 15,7 tednov (95 % IZ: 13,0; 20,1) v skupini POM + NO-deks; ocenjena 26-tedenska stopnja preživetja brez dogodkov je bila 35,99 % ( $\pm$  3,46 %). V skupini VO-deks je bil mediani čas PFS 8,0 tednov (95 % IZ: 7,0; 9,0); ocenjena 26-tedenska stopnja preživetja brez dogodkov je bila 12,15 % ( $\pm$  3,63 %).

PFS je bilo ocenjeno v številnih pomembnih podskupinah: spol, rasa, status zmogljivosti po ECOG, stratifikacijski dejavniki (starost, bolezen populacije, predhodne terapije proti plazmocitomu [2, > 2]), izbrani parametri prognostične pomembnosti (raven beta-2 mikroglobulina ob izhodišču, ravni albumina ob izhodišču, okvara ledvic ob izhodišču in citogenetsko tveganje) in izpostavljenost in odpornost na predhodna zdravljenja proti plazmocitomu. Ne glede na ocenjene podskupine je bila PFS na splošno v skladu z opazovano v populaciji ITT za obe skupini zdravljenja.

PFS je povzeto v preglednici 9 za populacijo ITT. Krivulja po Kaplan-Meier za PFS za populacijo ITT je na sliki 2.

**Preglednica 9. Čas preživetja brez napredovanja po pregledu IRAC na podlagi kriterijev IMWG (stratificirani test log-rank) (populacija ITT)**

|                                                                               | <b>POM + NO-deks</b> | <b>VO-deks</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------|
|                                                                               | <b>(N=302)</b>       | <b>(N=153)</b> |
| Preživetje brez napredovanja (PFS), N                                         | 302 (100,0)          | 153 (100,0)    |
| Cenzurirano, n (%)                                                            | 138 (45,7)           | 50 (32,7)      |
| Napredovanje/umrli, n (%)                                                     | 164 (54,3)           | 103 (67,3)     |
| Čas preživetja brez napredovanja (tedni)                                      |                      |                |
| Mediana <sup>a</sup>                                                          | 15,7                 | 8,0            |
| Dvostranski 95 % IZ <sup>b</sup>                                              | [13,0; 20,1]         | [7,0; 9,0]     |
| Razmerje tveganja (POM + NO-deks: VO-deks)<br>2-stranski 95 % IZ <sup>c</sup> | 0,45 [0,35; 0,59]    |                |
| Test log-rank dvostranska vrednost p <sup>d</sup>                             | <0,001               |                |

Opomba: IZ = interval zaupanja; IRAC = Neodvisni presojevalni odbor (Independent Review Adjudication Committee); NE = ni mogoče oceniti.

<sup>a</sup> Mediana temelji na oceni Kaplan-Meier.

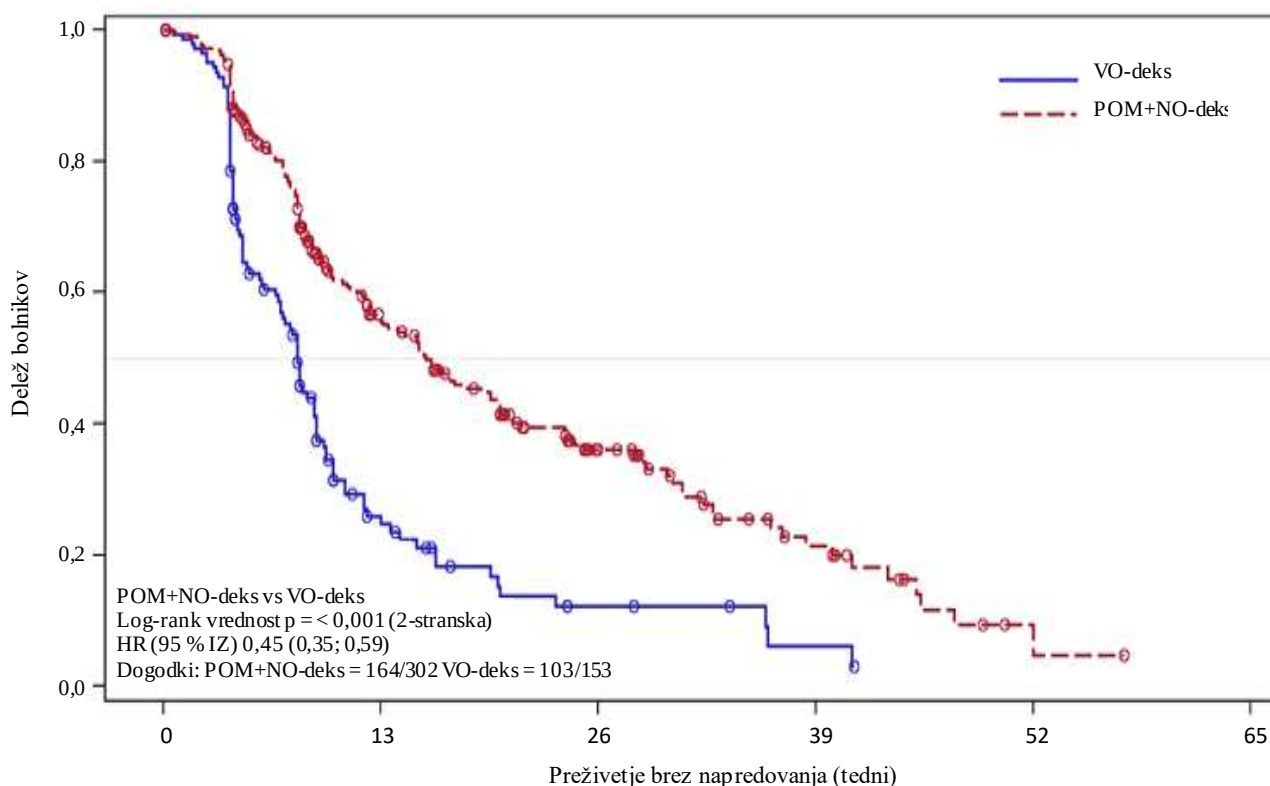
<sup>b</sup> 95 % interval zaupanja pri mediani časa preživetja brez napredovanja.

<sup>c</sup> Na podlagi modela sorazmernih ogroženosti po Coxu s primerjavo funkcij tveganja, povezanih z zdravljenimi skupinami, stratificiranimi po starosti ( $\leq$  75 v primerjavi z  $>$  75), boleznimi prebivalstva (neodzivni na lenalidomid in bortezomib v primerjavi z odzivnimi na obe učinkovini) in predhodnim številom terapij proti plazmocitomu (= 2 v primerjavi z  $>$  2).

<sup>d</sup> Vrednost p temelji na stratificiranem testu log-rank z enakimi stratifikacijskimi faktorji kot zgomlji Coxov model.

Datum zaključka zbiranja podatkov: 7. sept. 2012

**Slika 2. Čas preživetja brez napredovanja na podlagi IRAC-ovega pregleda odzivov na podlagi kriterijev IMWG (stratificirani test log-rank) (populacija ITT)**



Datum zaključka zbiranja podatkov: 7. sept. 2012

Celokupno preživetje je bil ključni sekundarni cilj študije. V časovni točki zbiranja podatkov (7. sept. 2012) je bilo skupno živih 226 (74,8 %) bolnikov v skupini POM + NO-deks in 95 (62,1 %) bolnikov v skupini VO-deks. Mediana časa celokupnega preživetja po oceni Kaplan-Meier ni bila dosežena za POM + NO-deks, vendar bi po pričakovanjih trajala vsaj 48 tednov, kar je spodnja meja 95 % IZ. Mediana celokupnega preživetja za skupino VO-deks je bila 34 tednov (95 % IZ: 23,4; 39,9). Enoletna stopnja brez dogodkov je bila 52,6 % ( $\pm 5,72$  %) za skupino POM + NO-deks in 28,4 % ( $\pm 7,51$  %) za skupino VO-deks. Razlika v celokupnem preživetju med obema skupinama zdravljenja je bila statistično značilna ( $p < 0,001$ ).

Celokupno preživetje je povzeto v preglednici 10 za populacijo ITT. Krivulja celokupnega preživetja po Kaplan-Meier za ITT populacijo je na sliki 3.

Na podlagi rezultatov obeh končnih ciljev PFS in celokupnega preživetja je Odbor za spremljanje podatkov (Data Monitoring Committee) za to študijo priporočil, da se zaključi, bolnike iz skupine VO-deks pa se priključi skupini POM + NO-deks.

### Preglednica 10. Celokupno preživetje: populacija ITT

|                                                                                  | Statistika                       | POM+NO-deks<br>(N=302) | VO-deks<br>(N=153) |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------|--------------------|
|                                                                                  | N                                | 302 (100,0)            | 153 (100,0)        |
| Cenzurirano                                                                      | n (%)                            | 226 (74,8)             | 95 (62,1)          |
| Umrli                                                                            | n (%)                            | 76 (25,2)              | 58 (37,9)          |
| Čas preživetja<br>(tedni)                                                        | Mediana <sup>a</sup>             | NE                     | 34,0               |
|                                                                                  | Dvostranski 95 % IZ <sup>b</sup> | [48,1; NE]             | [23,4; 39,9]       |
| Razmerje tveganja (POM + NO-deks: VO-deks) [2 stranski<br>95 % IZ <sup>c</sup> ] |                                  | 0,53 [0,37; 0,74]      |                    |
| Test log-rank dvostranska vrednost p <sup>d</sup>                                |                                  | < 0,001                |                    |

Opomba: IZ = interval zaupanja; NE = ni mogoče oceniti.

<sup>a</sup> Mediana temelji na oceni Kaplan-Meier.

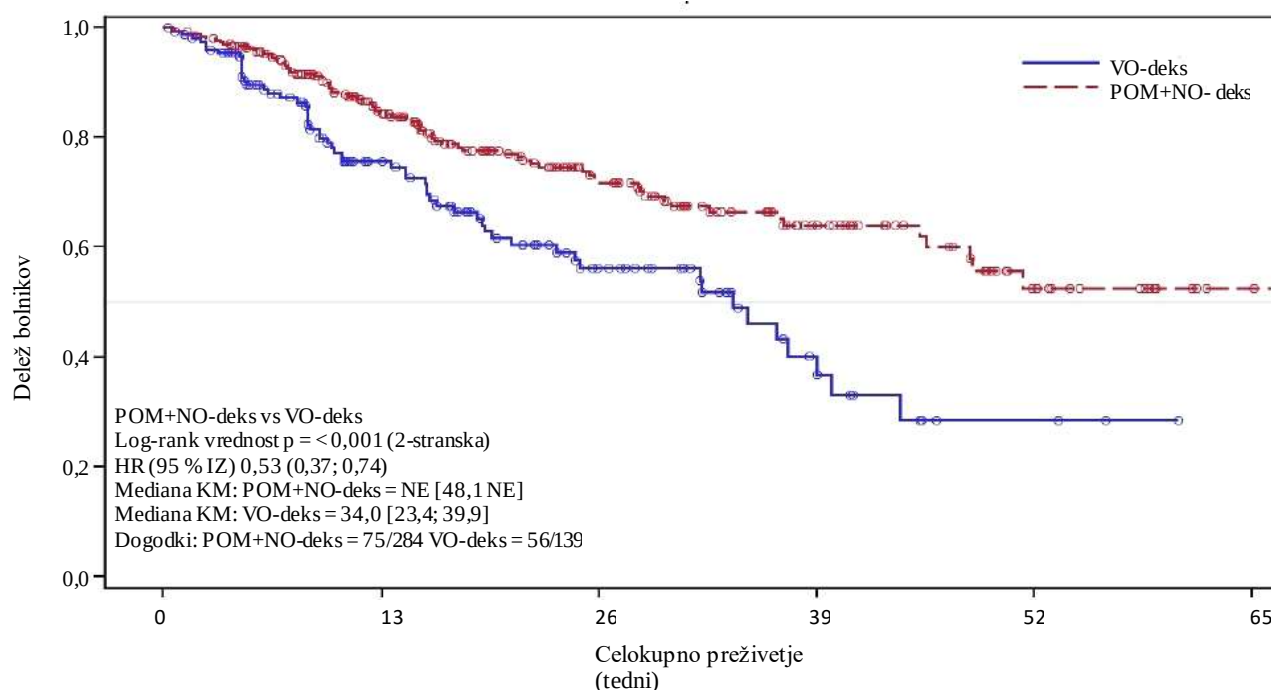
<sup>b</sup> 95 % interval zaupanja glede mediane časa celokupnega preživetja.

<sup>c</sup> Na podlagi modela sorazmernih ogroženosti po Coxu s primerjavo funkcij tveganja, povezanih z zdravljenimi skupinami.

<sup>d</sup> Vrednost p temelji na nestratificiranem testu log-rank.

Datum zaključka zbiranja podatkov: 7. sept. 2012

### Slika 3. Krivulja celokupnega preživetja po lestvici Kaplan-Meier (populacija ITT)



Datum zaključka zbiranja podatkov: 7. sept. 2012

### Pediatrična populacija

V odprti študiji faze 1 z eno skupino bolnikov, s povečevanjem odmerka, je bil največji tolerirani odmerek in/ali priporočen odmerek faze 2 pomalidomida pri pediatričnih bolnikih 2,6 mg/m<sup>2</sup>/dan peroralno na 1. do 21. dan ponovljenega 28-dnevnega cikla.

V multicentrični, odprti študiji z vzporednimi skupinami faze 2, izvedeni pri 52 pediatričnih bolnikih, zdravljenih s pomalidomidom, starih od 4 do 18 let s ponavljajočim se ali progresivnim gliomom visoke stopnje, meduloblastomom, ependimomom ali difuznim intrinzičnim pontinskim gliomom (DIPG) s primarno lokacijo v osrednjem živčnem sistemu, učinkovitost ni bila dokazana.

V študiji faze 2 sta dva bolnika v skupini z gliomom visoke stopnje (N = 19) dosegla odziv, kot je naveden v protokolu; en bolnik je dosegel delni odziv (PR) in drugi bolnik je dosegel dolgoročno stabilno bolezen (SD), kar je privedlo do stopnje objektivnega odziva (OR) in dolgoročno stabilne bolezni 10,5 % (95 % IZ: 1,3; 33,1). En bolnik v skupini z ependimom (N = 9) je dosegel dolgoročno stabilno bolezen, kar je privedlo do stopnje objektivnega odziva in dolgoročno stabilne bolezni 11,1 % (95 % IZ: 0,3; 48,2). Potrjenega objektivnega odziva ali dolgoročno stabilne bolezni niso opazili pri nobenem od ocenljivih bolnikov v skupini z difuznim intrinzičnim pontinskim gliomom (DIPG) (N = 9) ali v skupini z meduloblastomom (N = 9). Nobena od teh 4 vzporednih skupin, ocenjenih v tej študiji faze 2, ni izpolnjevala meril primarnega cilja objektivnega odziva ali stopnje dolgoročno stabilne bolezni.

Splošni varnostni profil pomalidomida pri pediatričnih bolnikih je bil skladen z znanim varnostnim profilom pri odraslih. Farmakokinetični parametri so bili ovrednoteni v integrirani farmakokinetični analizi študij faze 1 in faze 2, kjer so ugotovili, da ni bistvene razlike v primerjavi s tistimi, opaženimi pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 5.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Ko se pomalidomid absorbira, so največje koncentracije v plazmi ( $C_{max}$ ) dosežene po 2 do 3 urah in vsaj 73 % se absorbira po uporabi enkratnega peroralnega odmerka. Sistemska izpostavljenost (AUC) pomalidomidu se zvišuje približno linearno in sorazmerno z odmerkom. Po večkratnem odmerjanju je razmerje kopičenja pomalidomida 27 do 31 % na AUC.

Sočasno dajanje z obrokom z visoko vsebnostjo maščob in z visokokaloričnim obrokom upočasni hitrost absorpcije, zniža srednjo  $C_{max}$  v plazmi za približno 27 %, vendar ima minimalni učinek na splošni obseg absorpcije z 8 % znižanjem srednje vrednosti AUC. Zato se lahko pomalidomid daje s hrano ali brez nje.

### Porazdelitev

Pomalidomid ima srednji navidezni volumen porazdelitve ( $V_d/F$ ) med 62 in 138 l v stanju dinamičnega ravnovesja. Pomalidomid se porazdeli v spermi zdravih oseb v koncentraciji približno 67 % ravni plazme 4 ure po odmerku (približno  $t_{max}$ ) po 4 dneh odmerjanja 2 mg enkrat na dan. Razpon vezave enantiomerov pomalidomida *in vitro* na beljakovine v plazmi pri človeku je med 12 % do 44 % in ni odvisen od koncentracije.

### Biotransformacija

Pomalidomid je pri zdravih osebah, ki so prejele enkratni peroralni odmerek [<sup>14</sup>C]-pomalidomid (2 mg) *in vivo* glavna cirkulirajoča sestavina (približno 70 % radioaktivnosti v plazmi). Presnovki niso bili prisotni z > 10 % glede na izhodno ali skupno radioaktivnost v plazmi.

Prevladujoča presnovna pot izločene radioaktivnosti je hidroksilacija s sledečo glukuronidacijo ali hidroliza. *In vitro* sta bila encima CYP1A2 in CYP3A4 opredeljena kot primarna encima, ki sodelujeta v hidroksilaciji pomalidomida, ki jo posreduje encim CYP, z dodatnimi manjšimi prispevki encimov CYP2C19 in CYP2D6. *In vitro* je pomalidomid tudi substrat P-glikoproteina. Sočasno dajanje s ketokonazolom, ki je močan zaviralec encima CYP3A4/5 in P-gp, ali karbamazepinom, ki je močan

induktor CYP3A4/5, ni imelo klinično pomembnega učinka na izpostavljenost pomalidomidu. Sočasno dajanje fluvoksamina, ki je močan zaviralec encima CYP1A2, s pomalidomidom v prisotnosti ketokonazola je povečalo srednjo izpostavljenost pomalidomidu za 107 % z 90 % intervalom zaupanja [91 % do 124 %] v primerjavi s pomalidomidom v kombinaciji s ketokonazolom. V drugi študiji, v kateri so ocenjevali prispevek zaviralca CYP1A2 samega k spremembam presnove, je sočasno dajanje fluvoksamina samega s pomalidomidom zvečalo srednjo izpostavljenost pomalidomidu za 125 % z 90 % intervalom zaupanja [98 % do 157 %] v primerjavi s pomalidomidom samim. Pri sočasnem dajanju močnih zaviralcev encima CYP1A2 (npr. ciprofloksacin, enoksacin in fluvoksamin) s pomalidomidom zmanjšajte odmerek pomalidomida za 50 %. Uporaba pomalidomida pri kadilcih, pri čemer je znano, da kajenje tobaka inducira izoobliko CYP1A2, ni klinično pomembno vplivalo na izpostavljenost pomalidomidu v primerjavi s to izpostavljenostjo pri nekadilcih.

Na podlagi podatkov *in vitro* pomalidomid ni zaviralec ali spodbujevalec izoencimov citokroma P-450 in ne zavira nobenega od prenašalcev zdravil, ki so jih proučevali. Klinično pomembnega medsebojnega delovanja se ne pričakuje, ko se pomalidomid daje sočasno s substrati teh poti.

### Izločanje

Pomalidomid se izloča z mediano razpolovnega časa v plazmi približno 9,5 ur pri zdravih osebah in približno 7,5 ur pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom. Pomalidomid ima povprečen skupni telesni očistek (CL/F) približno 7–10 l/uro.

Po enkratnem peroralnem dajanju [ $^{14}$ C]-pomalidomida (2 mg) zdravim osebam se je v urinu izločilo približno 73 % in v blatu približno 15 % radioaktivnega odmerka, s približno 2 % odmerjenega radiokarbona kot pomalidomida v seču in 8 % kot pomalidomida v blatu.

Pomalidomid se pred izločanjem izčrpno presnovi, presnovki pa se izločijo pretežno v urin. Trije prevladujoči presnovki v urinu, ki nastanejo s hidrolizo ali hidroksilacijo, ki ji sledi glukuronidacija, predstavljajo približno 23 % oz. 17 % oz. 12 % odmerka v urinu.

Od CYP odvisni presnovki predstavljajo približno 43 % skupne izločene radioaktivnosti, medtem ko hidrolitični presnovki, ki niso odvisni od CYP, predstavljajo 25 %, nespremenjenega pomalidomida pa se izloči 10 % (2 % v urinu in 8 % v blatu).

### Populacijska farmakokinetika (FK)

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike, z uporabo dvoprostorskega modela, so imele zdrave osebe in bolniki z DP primerljiv navidezni očistek (CL/F) in navidezni centralni volumen porazdelitve ( $V_2/F$ ). V perifernih tkivih so pomalidomid najraje privzemali tumorji z navideznim perifernim porazdelitvenim očistkom (Q/F) in navideznim perifernim volumnom porazdelitve ( $V_3/F$ ), ki sta bila 3,7-krat oziroma 8-krat večja kot pri zdravih preiskovancih.

### Pediatrična populacija

Po enkratnem peroralnem odmerku pomalidomida pri otrocih in mladih odraslih s ponavljajočim se ali progresivnim primarnim možganskim tumorjem je bila mediana vrednost  $T_{max}$  2 do 4 ure po odmerku in je ustrezala vrednostim geometričnega povprečja  $C_{max}$  (CV%) 74,8 (59,4 %) ng/ml pri odmerku 1,9 mg/m<sup>2</sup>, 79,2 (51,7 %) ng/ml pri odmerku 2,6 mg/m<sup>2</sup> in 104 (18,3 %) ng/ml pri odmerku 3,4 mg/m<sup>2</sup>. Vrednosti  $AUC_{0-24}$  in  $AUC_{0-inf}$  so sledile podobnim trendom, s skupno izpostavljenostjo v razponu približno 700 do 800 h·ng/ml pri manjših 2 odmerkih in približno 1200 h·ng/ml pri velikem odmerku. Ocenjen razpolovni čas je bil v razponu približno od 5 do 7 ur. Ni bilo jasnih trendov, ki bi jih lahko pripisali stratifikaciji po starosti in uporabi steroidov pri največjem toleriranem odmerku. Podatki na splošno kažejo, da se je vrednost AUC povečevala skoraj sorazmerno z večanjem odmerka pomalidomida, medtem ko je bilo povečanje vrednosti  $C_{max}$  načeloma manjše od sorazmernega.

Farmakokinetika pomalidomida po peroralnem dajanju odmerkov v ravneh od 1,9 mg/m<sup>2</sup>/dan do 3,4 mg/m<sup>2</sup>/dan je bila določena pri 70 bolnikih, starih od 4 do 20 let, v integrirani analizi študij faze 1

in faze 2 pri ponavljajočih se ali progresivnih možganskih tumorjih pri pediatričnih bolnikih. Profili koncentracije in časa pomalidomida so bili ustrezno opisani z enoprostorskim farmakokinetičnim modelom z absorpcijo in izločanjem prvega reda. Pomalidomid je pokazal linearno in časovno nespremenljivo farmakokinetiko z zmerno variabilnostjo. Običajne vrednosti CL/F, Vc/F, Ka, časovni zamik pomalidomida so bile 3,94 l/h, 43,0 l, 1,45 h<sup>-1</sup> oz. 0,454 h. Končni razpolovni čas izločanja pomalidomida je bil 7,33 ure. Razen telesne površine nobena od preizkušanih spremenljivk, vključno s starostjo in spolom, ni vplivala na farmakokinetiko pomalidomida. Čeprav je bila telesna površina določena kot statistično značilna spremenljivka pri vrednostih CL/F in Vc/F pomalidomida, vpliv telesne površine na parametre izpostavljenosti ni bil klinično pomemben. Na splošno med otroki in odraslimi bolniki ni pomembne razlike v farmakokinetiki pomalidomida.

### Starejši

Na podlagi analiz populacijske farmakokinetike pri zdravih preskušancih in bolnikih z diseminiranim plazmocitomom niso ugotovili pomembnega vpliva starosti (19–83 let) na peroralni očistek pomalidomida. V kliničnih študijah pri starejših bolnikih (> 65 let), izpostavljenih pomalidomidu, prilagoditev odmerka ni bila potrebna (glejte poglavje 4.2).

### Okvara ledvic

Analize populacijske farmakokinetike so pokazale, da pri bolnikih z okvaro ledvic (opredeljeno z očistkom kreatinina ali ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije [eGFR – estimated glomerular filtration rate]) farmakokinetični parametri pomalidomida niso bili bistveno spremenjeni v primerjavi z bolniki z normalno funkcijo ledvic (CrCl ≥60 ml/minuto). Srednja normalizirana AUC izpostavljenost pomalidomidu je bila 98,2 % z 90 % intervalom zaupanja [77,4 % do 120,6 %] pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (eGFR ≥30 do ≤45 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>) v primerjavi z bolniki z normalno funkcijo ledvic. Srednja normalizirana AUC izpostavljenost pomalidomidu je bila 100,2 % z 90 % intervalom zaupanja [79,7 % do 127,0 %] pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, pri katerih hemodializa ni bila potrebna (CrCl <30 ali eGFR <30 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>) v primerjavi z bolniki z normalno funkcijo ledvic. Srednja normalizirana AUC izpostavljenost pomalidomidu se je zvečala za 35,8 % z 90 % IZ [7,5 % do 70,0 %] pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, pri katerih je bila potrebna dializa (CrCl <30 ml/minuto, pri katerem je bila potrebna dializa) v primerjavi z bolniki z normalno funkcijo ledvic. Srednje spremembe izpostavljenosti pomalidomidu v nobeni od teh skupin z okvaro ledvic niso tako velike, da bi bile potrebne prilagoditve odmerka.

### Okvara jeter

Farmakokinetični parametri pri bolnikih z okvaro jeter (opredeljeno po Child-Pughovih kriterijih) so bili v primerjavi z zdravimi osebami nekoliko spremenjeni. Pri bolnikih z blago okvaro jeter se je v primerjavi z zdravimi osebami srednja izpostavljenost pomalidomidu zvečala za 51 % z 90 % intervalom zaupanja [9 % do 110 %]. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter se je v primerjavi z zdravimi osebami srednja izpostavljenost pomalidomidu zvečala za 58 % z 90 % intervalom zaupanja [13 % do 119 %]. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se je v primerjavi z zdravimi osebami srednja izpostavljenost pomalidomidu zvečala za 72 % z 90 % intervalom zaupanja [24 % do 138 %]. Srednja zvečanja izpostavljenosti pomalidomidu v skupinah s temi okvarami niso bila tako velika, da bi bile potrebne prilagoditve sheme ali odmerka (glejte poglavje 4.2).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### Toksikološke študije pri ponavljajočih odmerkih

Podgane so kronično 6-mesečno dajanje pomalidomida v odmerkih 50, 250 in 1000 mg/kg/dan dobro prenašale. Pri odmerkih do 1000 mg/kg/dan (175-kratnik izpostavljenosti glede na 4 mg klinični odmerek) niso prišli do neželenih izsledkov.

Pri opicah so pomalidomid ocenjevali v do 9 mesecev trajajočih študijah s ponavljajočim odmerkom. V teh študijah so bile opice bolj občutljive na učinke pomalidomida kot podgane. Primarne toksičnosti,

ki so jih opazili pri opicah, so bile povezane s hematopoetskim/limforetikularnim sistemom. V 9-mesečni študiji pri opicah z odmerki 0,05, 0,1 in 1 mg/kg/dan so opazili obolevnost in zgodnjo evtanazijo 6 živali pri odmerku 1 mg/kg/dan, kar so pripisali imunosupresivnim učinkom (stafilokokne okužbe, znižanje limfocitov v periferni krvi, kronično vnetje debelega črevesa, histološko potrjena deplecija limfatičnih organov in hipocelularnost kostnega mozga) pri visoki izpostavljenosti pomalidomidu (15-kratnik izpostavljenosti glede na 4 mg klinični odmerek). Ti imunosupresivni učinki so povzročili zgodnjo evtanazijo 4 opic zaradi slabega zdravja (vodeno blato, neješčost, manjše uživanje hrane in izguba telesne mase); histopatološka ocena teh živali je pokazala kronično vnetje debelega črevesa in atrofijo črevesnih resic tankega črevesa. Stafilokokno okužbo so opazili pri 4 opicah; 3 med njimi so se odzvale na zdravljenje z antibiotikom, 1 pa je umrla brez zdravljenja. Poleg tega so izsledki, ki so kazali na akutno mieloično levkemijo, povzročili evtanazijo 1 opice; klinična opazovanja in klinična patologija in/ali spremembe kostnega mozga, ki so jih pri tej živali opazili, so kazali na imunosupresijo. Pri odmerku 1 mg/kg/dan so opazili tudi minimalno ali blago proliferacijo žolčevoda s povezanim zvišanjem ALP in GGT. Ocenitev živali, ki so okrevale, je pokazala, da so bili vsi izsledki, povezani z zdravljenjem, reverzibilni v 8 tednih od prenehanja odmerjanja, razen proliferacije intrahepatičnega žolčevoda, kar so opazili pri 1 živali v skupini z odmerkom 1 mg/kg/dan. Raven brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL, no observed adverse effect level) je bila 0,1 mg/kg/dan (0,5-kratnik izpostavljenosti glede na 4 mg klinični odmerek).

#### Genotoksičnost/kancerogenost

Pomalidomid v preskusih mutagenosti pri bakterijah in sesalcih ni bil mutagen in ni spodbudil kromosomske aberacije v limfocitih periferne krvi pri ljudeh ali nastajanja mikronukleusov v polikromatskih eritrocitih v kostnem mozgu podgan, ki so jim dajali odmerke do 2.000 mg/kg/dan. Študij kancerogenosti niso izvedli.

#### Plodnost in zgodnji razvoj zarodka

V študiji plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka pri podganah so pomalidomid dajali samcem in samicam v odmerkih 25, 250 in 1000 mg/kg/dan. Pregled v maternici na 13. dan gestacije je pokazal zmanjšano število zarodkov, sposobnih preživetja, in višjo izgubo po ugnezditvi pri vseh ravneh odmerkov. Zato je bila NOAEL za te opazovane učinke < 25 mg/kg/dan ( $AUC_{24h}$  je bila 39.960 ng•h/ml (nanogram•ura/mililitri) pri tem najnižjem testiranem odmerku, razmerje izpostavljenosti pa je bilo 99-kratnik glede na 4 mg klinični odmerek). Pri parjenju zdravljenih samcev v tej študiji z nezdravljenimi samicami so bili vsi parametri v maternici primerljivi s kontrolami. Na podlagi teh rezultatov so opazovane učinke pripisali zdravljenju samic.

#### Razvoj zarodka/plodu

Ugotovili so, da je pomalidomid teratogen pri podganah in kuncih, če se daje v obdobju glavne organogeneze. V študiji embriofetalne razvojne toksičnosti pri podganah so ugotovili deformacije kot npr. odsotnost sečnega mehurja, odsotnost ščitnice in združitve ter neporavnane ledvenih in prsnih elementov hrbtenice (osrednji in/ali nevralni lok) pri vseh ravneh odmerkov (25, 250 in 1000 mg/kg/dan).

V tej študiji niso opazili toksičnosti za mater. Zato je bila NOAEL za mater 1000 mg/kg/dan in NOAEL za razvojno toksičnost < 25 mg/kg/dan ( $AUC_{24h}$  je bila 34 340 ng•h/ml na 17. dan gestacije pri tem najnižjem testiranem odmerku, razmerje izpostavljenosti pa je bilo 85-kratnik glede na 4 mg klinični odmerek). Pri kuncih so razponi odmerka pomalidomida od 10 do 250 mg/kg povzročili embriofetalne razvojne deformacije. Pri vseh odmerkih z močnim zvišanjem pri 250 mg/kg/dan so opazili zvišanje srčnih anomalij. Pri odmerkih 100 in 250 mg/kg/dan so opazili rahlo zvišanje izgube po ugnezditvi in rahlo znižanje telesne mase zarodka. Pri odmerku 250 mg/kg/dan so deformacije zarodka vključevale anomalije udov (zviti in/ali obrnjeni sprednji in/ali zadnji udi, nepritrjeni ali odsotni prsti) in povezane deformacije okostja (neokostenela dlančnica, neporavnani prstnica in dlančnica, odsotni prsti, neokostenela prstnica in kratka, neokostenela ali zvita golenica); zmerna razširitev lateralnega možganskega ventrikla; nenormalen položaj desne subklavijske arterije; odsoten vmesni pljučni lobus; nizka lega ledvic; spremenjena oblika jeter; nepopolna ali neokostenela

medenica; zvišano povprečje odvečnih torakalnih reber in zmanjšano povprečje okostenelih nartov. Pri odmerkih 100 in 250 mg/kg/dan so opazili rahlo zmanjšano pridobivanje telesne mase matere, znatno znižanje trigliceridov in znatno znižanje absolutne in relativne mase vranice. NOAEL za mater je bila 10 mg/kg/dan in razvojna NOAEL < 10 mg/kg/dan ( $AUC_{24h}$  je bila 418 ng•h/ml na 19. dan gestacije pri tem najnižjem testiranem odmerku, kar je podobno kot pri 4 mg kliničnem odmerku).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza  
maltodekstrin  
natrijev stearilfumarat

#### Ovojnica kapsule

##### *Pomalidomid Accord 1 mg trde kapsule*

želatina  
titanov dioksid (E171)  
železov oksid, rumen (E172)  
železov oksid, rdeč (E172)

##### *Pomalidomid Accord 2 mg trde kapsule*

želatina  
titanov dioksid (E171)  
železov oksid, rumen (E172)  
železov oksid, rdeč (E172)

##### *Pomalidomid Accord 3 mg trde kapsule*

želatina  
titanov dioksid (E171)  
indigotin (E132)  
železov oksid, rumen (E172)  
železov oksid, rdeč (E172)

##### *Pomalidomid Accord 4 mg trde kapsule*

želatina  
titanov dioksid (E171)  
železov oksid, rumen (172)  
železov oksid, rdeč (172)  
indigotin (E132)  
eritrozín (E127)

#### Tiskarsko črnilo (belo črnilo)

šelak  
titanov dioksid (E171)  
propilenglikol (E1520)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.



### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

7, 14 ali 21 kapsul v pretisnih omotih iz oPa/Al/PCV/Al ali 7 x 1, 14 x 1 ali 21 x 1 kapsula v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Kapsul ne odpirajte in ne drobite. Če pride prašek pomalidomida v stik s kožo, morate kožo takoj in temeljito sprati z milom in vodo. V primeru stika pomalidomida s sluznico jo morate temeljito sprati z obilico vode.

Zdravstveni delavci in skrbniki morajo pri rokovanju s pretisnim omotom ali kapsulo nositi rokavice za enkratno uporabo. Nato je treba rokavice previdno sneti, da se prepreči izpostavljenost kože, jih vstaviti v plastično polietilensko vrečko z nepredušnim zapiranjem ter jih odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi. Zatem je treba temeljito umiti roke z milom in vodo. Ženske, ki so noseče ali menijo, da bi lahko bile noseče, ne smejo rokovati s pretisnim omotom ali kapsulo (glejte poglavje 4.4).

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Po koncu zdravljenja neuporabljeni zdravilo vrnite farmacevtu.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

### 1 mg trde kapsule

|                  |                                |
|------------------|--------------------------------|
| EU/1/24/1831/001 | 7 kapsul                       |
| EU/1/24/1831/002 | 14 kapsul                      |
| EU/1/24/1831/003 | 21 kapsul                      |
| EU/1/24/1831/004 | 7 x 1 kapsula (odmerna enota)  |
| EU/1/24/1831/005 | 14 x 1 kapsula (odmerna enota) |
| EU/1/24/1831/006 | 21 x 1 kapsula (odmerna enota) |

### 2 mg trde kapsule

|                  |           |
|------------------|-----------|
| EU/1/24/1831/007 | 7 kapsul  |
| EU/1/24/1831/008 | 14 kapsul |
| EU/1/24/1831/009 | 21 kapsul |

EU/1/24/1831/010 7 x 1 kapsula (odmerna enota)  
EU/1/24/1831/011 14 x 1 kapsula (odmerna enota)  
EU/1/24/1831/012 21 x 1 kapsula (odmerna enota)

3 mg trde kapsule

EU/1/24/1831/013 7 kapsul  
EU/1/24/1831/014 14 kapsul  
EU/1/24/1831/015 21 kapsul  
EU/1/24/1831/016 7 x 1 kapsula (odmerna enota)  
EU/1/24/1831/017 14 x 1 kapsula (odmerna enota)  
EU/1/24/1831/018 21 x 1 kapsula (odmerna enota)

4 mg trde kapsule

EU/1/24/1831/019 7 kapsul  
EU/1/24/1831/020 14 kapsul  
EU/1/24/1831/021 21 kapsul  
EU/1/24/1831/022 7 x 1 kapsula (odmerna enota)  
EU/1/24/1831/023 14 x 1 kapsula (odmerna enota)  
EU/1/24/1831/024 21 x 1 kapsula (odmerna enota)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve:

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

1. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora o podrobnostih programa nadzorovanega dostopa dogovoriti z nacionalnimi pristojnimi organi in implementirati tak program na nacionalni ravni, da zagotovi naslednje:

- pred predpisovanjem (kjer je primerno in v dogovoru z nacionalnim pristojnim organom, pred izdajanjem) morajo vsi zdravstveni delavci, ki nameravajo predpisovati (in izdajati) pomalidomid, prejeti paket izobraževalnih gradiv za zdravstvene delavce, ki vsebuje naslednje:
  - vodnik za zdravstvene delavce,
  - vodnike za bolnike,
  - bolnikovo kartico,
  - obrazce o seznanitvi s tveganjem,
  - informacije o tem, kje je mogoče dobiti najnovejši povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).
- 2. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora implementirati program za preprečevanje nosečnosti (PPN) v vsaki državi članici. O podrobnostih PPN se je treba dogovoriti z nacionalnimi pristojnimi organi v vsaki državi članici in program uvesti pred pričetkom trženja zdravila.
- 3. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora dogovoriti o implementaciji programa nadzorovanega dostopa v vsaki državi članici.
- 4. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora z nacionalnim pristojnim organom v vsaki državi članici pred pričetkom trženja zdravila dogovoriti o končnem besedilu Neposrednega obvestila za zdravstvene delavce in vsebini paketa izobraževalnih gradiv za zdravstvene delavce ter zagotoviti, da gradiva vsebujejo ključne elemente, kot je opisano spodaj.

### **Ključni elementi, ki morajo biti zajeti**

#### **Paket izobraževalnih gradiv za zdravstvene delavce**

Paket izobraževalnih gradiv za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje elemente:

#### **Vodnik za zdravstvene delavce**

- povzetek podatkov o pomalidomidu;
- najdaljše obdobje predpisanega zdravljenja:
  - 4 tedne za ženske v rodni dobi,
  - 12 tednov za moške in ženske, ki niso v rodni dobi;
- potrebo po izogibanju izpostavljenosti ploda zaradi teratogenosti pomalidomida pri živalih in pričakovanega teratogenega učinka pomalidomida na človeka;
- smernice za rokovanje s pretisnim omotom ali kapsulo zdravila Pomalidomid Accord za zdravstvene delavce in skrbnike;
- obveznosti zdravstvenih delavcev, ki nameravajo predpisovati ali izdajati pomalidomid:
  - potrebo po celovitem posvetu in svetovanju bolnikom,
  - bolniki morajo biti sposobni izpolnjevati zahteve za varno uporabo pomalidomida,
  - bolnikom je treba izročiti ustrezen vodnik za bolnika, bolnikovo kartico in/ali enakovredno orodje;
- varnostne nasvete, pomembne za vse bolnike
  - opis ter obvladovanje trombocitopenije, vključno s stopnjo incidence v kliničnih študijah,
  - opis in obvladovanje srčnega popuščanja,
  - lokalne, za državo značilne dogovore glede predpisovanja in izdajanja pomalidomida,
  - opozorilo, da morajo ob koncu zdravljenja vse neuporabljene kapsule vrniti farmacevtu,
  - opozorilo, da bolnik med zdravljenjem (vključno s prekinitvami odmerjanja) in še vsaj 7 dni po prenehanju zdravljenja z zdravilom Pomalidomid Accord ne sme darovati krvi;
- opis PPN in razvrstitev bolnikov po spolu in zmožnosti zanositve
  - algoritem za implementacijo PPN,
  - opredelitev žensk v rodni dobi (ŽRD) in ukrepov, ki jih mora zdravnik, ki predpisuje zdravilo, izvajati v primeru negotovosti;
- varnostne nasvete za ženske v rodni dobi
  - potrebo po izogibanju izpostavljenosti ploda,
  - opis PPN,

- potrebo po zanesljivi kontracepciji (tudi, če ima ženska amenorejo) in definicija zanesljive kontracepcije,
- da mora v primeru spremembe ali prenehanja uporabe kontracepcijske metode, obvestiti:
  - zdravnika, ki ji predpisuje kontracepcijo, da jemlje pomalidomid,
  - zdravnika, ki ji predpisuje pomalidomid, da je prenehala uporabljati ali je spremenila kontracepcijsko metodo;
- režim testov nosečnosti
  - svetovanje o ustreznih testih,
  - pred začetkom zdravljenja,
  - med zdravljenjem, glede na kontracepcijsko metodo,
  - po končanem zdravljenju,
- potrebo po takojšnji prekinitvi zdravljenja s pomalidomidom ob sumu na nosečnost,
- potrebo po takojšnjem obveščanju lečečega zdravnika ob sumu na nosečnost;
- varnostne nasvete za moške
  - potrebo po izogibanju izpostavljenosti ploda,
  - potrebo po uporabi kondomov, če je spolna partnerica noseča ali ŽRD, ki ne uporablja zanesljive kontracepcije (tudi, če je moški imel vazektomijo)
    - med zdravljenjem s pomalidomidom,
    - še vsaj 7 dni po zadnjem odmerku;
  - opozorilo, da med zdravljenjem (vključno s prekinitvami odmerjanja) in še vsaj 7 dni po končanem zdravljenju s pomalidomidom ne sme darovati semena ali sperme;
  - opozorilo, da mora v primeru zanositve partnerice, medtem ko bolnik jemlje pomalidomid ali kmalu po prenehanju jemanja pomalidomida, takoj obvestiti lečečega zdravnika;
- zahteve v primeru nosečnosti
  - navodila za bolnice, da je treba v primeru suma na nosečnost takoj prekiniti zdravljenje s pomalidomidom,
  - potrebo po napotitvi bolnice k zdravniku specialistu za teratologijo ali zdravniku z izkušnjami v teratologiji in njeni diagnostiki zaradi ocene in svetovanja,
  - lokalne kontaktne podatke za takojšnje poročanje o kakršnemkoli sumu na nosečnost,
  - obrazec za poročanje o nosečnosti;
- lokalne kontaktne podatke za poročanje o neželenih učinkih.

## **Vodniki za bolnike**

Vodniki za bolnike morajo biti treh vrst:

- vodnik za ženske v rodni dobi in njihove partnerje,
- vodnik za ženske, ki niso v rodni dobi,
- vodnik za moške bolnike.

Vsi vodniki za bolnike morajo zajemati naslednje elemente:

- opozorilo, da je pomalidomid teratogen pri živalih in se pričakuje teratogenost pri človeku;
- opozorilo, da pomalidomid lahko povzroča trombocitopenijo; potrebne so redne krvne preiskave;
- opis bolnikove kartice in razlago, zakaj je potrebna;
- smernice za rokovanje z zdravilom Pomalidomid Accord za bolnike, skrbnike in družinske člane;
- nacionalne ali druge ustrezne posebne dogovore glede predpisovanja in izdajanja pomalidomida;
- opozorilo, da bolnik pomalidomida ne sme dati nobeni drugi osebi;
- opozorilo, da bolnik ne sme darovati krvi med zdravljenjem (vključno s prekinitvami odmerjanja) in še vsaj 7 dni po končanem zdravljenju s pomalidomidom;
- opozorilo, da mora bolnik zdravnika obvestiti o vseh neželenih učinkih;
- opozorilo, da je treba ob koncu zdravljenja vse neuporabljene kapsule vrniti farmacevtu.

Ustrezni vodnik naj vsebuje tudi naslednje podatke:

### Vodnik za ženske v rodni dobi

- potrebo po izogibanju izpostavljenosti ploda,
- opis PPN,
- opozorilo, da je potrebna zanesljiva kontracepcija, in definicija zanesljive kontracepcije,

- da mora v primeru spremembe ali prenehanja uporabe kontracepcijske metode, obvestiti:
  - zdravnika, ki ji predpisuje kontracepcijo, da jemlje pomalidomid,
  - zdravnika, ki ji predpisuje pomalidomid, da je prenehala uporabljati ali je spremenila kontracepcijsko metodo,
- režim testov nosečnosti
  - pred začetkom zdravljenja,
  - med zdravljenjem (vključno s prekinitvami odmerjanja), vsaj enkrat na 4 tedne, razen v primeru potrjene sterilizacije jajcevodov,
  - po končanem zdravljenju;
- opozorilo, da je v primeru suma na nosečnost treba takoj prekiniti zdravljenje s pomalidomidom,
- opozorilo, da mora v primeru suma na nosečnost takoj obvestiti zdravnika.

#### Vodnik za moške bolnike

- potrebo po izogibanju izpostavljenosti ploda,
- potrebo po uporabi kondomov, če je spolna partnerica noseča ali ŽRD, ki ne uporablja zanesljive kontracepcije (tudi, če je moški imel vazektomijo),
  - med zdravljenjem s pomalidomidom (vključno s prekinitvami odmerjanja)
  - še vsaj 7 dni po zadnjem odmerku;
- opozorilo, da je treba v primeru zanositve partnerice nemudoma obvestiti lečečega zdravnika,
- opozorilo, da ne sme darovati semen ali sperme med zdravljenjem (vključno s prekinitvami odmerjanja) in še vsaj 7 dni po končanem zdravljenju s pomalidomidom.

#### **Bolnikova kartica ali enakovredno orodje**

Bolnikova kartica mora zajemati naslednje elemente:

- potrditev, da se je bolnik udeležil ustreznih svetovanj,
- dokumentacijo o statusu zmožnosti zanositve,
- polje za potrditev (ali podobno), ki ga označi zdravnik, da potrdi, da bolnica uporablja učinkovito kontracepcijo (če je ženska v rodni dobi),
- datume in rezultate testov nosečnosti.

#### **Obrazci o seznanitvi s tveganjem**

Obrazci o seznanitvi s tveganjem morajo biti treh vrst:

- za ženske v rodni dobi,
- za ženske, ki niso v rodni dobi,
- za moške bolnike.

Vsi obrazci o seznanitvi s tveganjem morajo zajemati naslednje elemente:

- opozorilo o teratogenosti,
- da so bolniki pred začetkom zdravljenja deležni ustreznega svetovanja,
- potrdilo o bolnikovem razumevanju v zvezi s tveganjem pomalidomida in ukrepov PPN,
- datum svetovanja,
- podatke o bolniku, podpis in datum,
- podatke o zdravniku, ki je predpisal zdravilo, podpis in datum
- namen dokumenta, tj. kot je navedeno v PPN: »Namen obrazca o seznanitvi s tveganjem je zaščititi bolnike in morebitne plode tako, da se zagotovi popolno obveščenost in razumevanje bolnikov glede tveganja teratogenosti in drugih neželenih učinkov, povezanih z uporabo pomalidomida. To ni pogodba in nikogar ne odvezuje njegovih odgovornosti v zvezi z varno uporabo zdravila in preprečevanjem izpostavljenosti ploda.«

Obrazci o seznanitvi s tveganjem za ženske v rodni dobi morajo poleg tega zajemati tudi:

- potrdilo, da se je zdravnik z njimi pogovoril o naslednjem:
  - o potrebi po izogibanju izpostavljenosti ploda,
  - da, če je ženska noseča ali načrtuje nosečnost, ne sme uporabljati pomalidomida,

- da razume potrebo po izogibanju pomalidomidu v nosečnosti in da uporablja zanesljive kontracepcijske ukrepe brez prekinitve, vsaj 4 tedne pred začetkom zdravljenja, ves čas trajanja zdravljenja in še vsaj 4 tedne po koncu zdravljenja,
- da mora v primeru spremembe ali prenehanja uporabe kontracepcijske metode, obvestiti:
  - zdravnika, ki ji predpisuje kontracepcijo, da jemlje zdravilo Pomalidomid Accord,
  - zdravnika, ki ji predpisuje zdravilo Pomalidomid Accord, da je prenehala uporabljati ali spremenila kontracepcijsko metodo;
- o potrebi, da opravi test nosečnosti pred zdravljenjem, vsaj vsake 4 tedne med zdravljenjem in po zdravljenju,
- o potrebi, da ob sumu na nosečnost takoj preneha uporabljati zdravilo Pomalidomid Accord,
- o potrebi, da ob sumu na nosečnost takoj obvesti zdravnika,
- da ne sme dajati zdravila nikomur drugemu,
- da med zdravljenjem (vključno s prekinitvami odmerjanja) in še vsaj 7 dni po prenehanju zdravljenja z zdravilom Pomalidomid Accord ne sme darovati krvi,
- da mora ob koncu zdravljenja vrniti neuporabljene kapsule farmacevtu.

Obrazci o seznanitvi s tveganjem za ženske, ki niso v rodni dobi, morajo poleg tega zajemati tudi:

- potrdilo, da se je zdravnik z njimi pogovoril o naslednjem:

- da ne sme dajati zdravila nikomur drugemu,
- da med zdravljenjem (vključno s prekinitvami odmerjanja) in še vsaj 7 dni po prenehanju zdravljenja s pomalidomidom ne sme darovati krvi,
- da mora ob koncu zdravljenja vrniti neuporabljene kapsule farmacevtu.

Obrazci o seznanitvi s tveganjem za moške bolnike morajo poleg tega zajemati tudi:

- potrdilo, da se je zdravnik z njimi pogovoril o naslednjem:

- o potrebi po izogibanju izpostavljenosti ploda,
- da je pomalidomid prisoten v semenu in je zato treba uporabljati kondome, če je spolna partnerica noseča ali ŽRD, ki ne uporablja zanesljive kontracepcije (tudi, če je moški imel vazektomijo),
- da mora v primeru zanositve partnerice takoj obvestiti lečečega zdravnika in vedno uporabljati kondom,
- da ne sme dajati zdravila nikomur drugemu,
- da ne sme darovati krvi ali semena med zdravljenjem (vključno s prekinitvami odmerjanja) in še vsaj 7 dni po končanem zdravljenju z zdravilom Pomalidomid Accord,
- da mora ob koncu zdravljenja vrniti neuporabljene kapsule farmacevtu.



**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Pomalidomid Accord 1 mg trde kapsule

pomalidomid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 1 mg pomalidomida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

7 trdih kapsul

14 trdih kapsul

21 trdih kapsul

7 x 1 trda kapsula

14 x 1 trda kapsula

21 x 1 trda kapsula

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

OPOZORILO: Tveganje hudih prirojenih okvar. Ne uporabljajte med nosečnostjo ali dojenjem. Upoštevati morate program za preprečevanje nosečnosti za zdravilo Pomalidomid Accord.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

|                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Neuporabljeno zdravilo morate vrniti v lekarno.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

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

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET</b> |
|---------------------------------------------------------|

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

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. ŠTEVILKA SERIJE</b> |
|----------------------------|

Lot

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA</b> |
|-------------------------------------|

|                                |
|--------------------------------|
| <b>15. NAVODILA ZA UPORABO</b> |
|--------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI</b> |
|---------------------------------------|

Pomalidomid Accord 1 mg

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA</b> |
|------------------------------------------------------------|

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT ALI PERFORIRAN DELJIV PRETISNI OMOT S POSAMEZNIMI ODMERKI**

**1. IME ZDRAVILA**

Pomalidomid Accord 1 mg trde kapsule

pomalidomid

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

peroralna uporaba

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Pomalidomid Accord 2 mg trde kapsule

pomalidomid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 2 mg pomalidomida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

7 trdih kapsul

14 trdih kapsul

21 trdih kapsul

7 x 1 trda kapsula

14 x 1 trda kapsula

21 x 1 trda kapsula

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

OPOZORILO: Tveganje hudih prirojenih okvar. Ne uporabljajte med nosečnostjo ali dojenjem. Upoštevati morate program za preprečevanje nosečnosti za zdravilo Pomalidomid Accord.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

|                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Neuporabljeno zdravilo morate vrniti v lekarno.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

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

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET</b> |
|---------------------------------------------------------|

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

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. ŠTEVILKA SERIJE</b> |
|----------------------------|

Lot

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA</b> |
|-------------------------------------|

|                                |
|--------------------------------|
| <b>15. NAVODILA ZA UPORABO</b> |
|--------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI</b> |
|---------------------------------------|

Pomalidomid Accord 2 mg

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA</b> |
|------------------------------------------------------------|

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT ALI PERFORIRAN DELJIV PRETISNI OMOT S POSAMEZNIMI ODMERKI**

**1. IME ZDRAVILA**

Pomalidomid Accord 2 mg trde kapsule

pomalidomid

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

peroralna uporaba



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Pomalidomid Accord 3 mg trde kapsule

pomalidomid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 3 mg pomalidomida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

7 trdih kapsul

14 trdih kapsul

21 trdih kapsul

7 x 1 trda kapsula

14 x 1 trda kapsula

21 x 1 trda kapsula

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

OPOZORILO: Tveganje hudih prirojenih okvar. Ne uporabljajte med nosečnostjo ali dojenjem. Upoštevati morate program za preprečevanje nosečnosti za zdravilo Pomalidomid Accord.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

|                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Neuporabljeno zdravilo morate vrniti v lekarno.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

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

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET</b> |
|---------------------------------------------------------|

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

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. ŠTEVILKA SERIJE</b> |
|----------------------------|

Lot

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA</b> |
|-------------------------------------|

|                                |
|--------------------------------|
| <b>15. NAVODILA ZA UPORABO</b> |
|--------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI</b> |
|---------------------------------------|

Pomalidomid Accord 3 mg

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA</b> |
|------------------------------------------------------------|

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT ALI PERFORIRAN DELJIV PRETISNI OMOT S POSAMEZNIMI ODMERKI**

**1. IME ZDRAVILA**

Pomalidomid Accord 3 mg trde kapsule

pomalidomid

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

peroralna uporaba

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Pomalidomid Accord 4 mg trde kapsule

pomalidomid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 4 mg pomalidomida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

7 trdih kapsul

14 trdih kapsul

21 trdih kapsul

7 x 1 trda kapsula

14 x 1 trda kapsula

21 x 1 trda kapsula

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

OPOZORILO: Tveganje hudih prirojenih okvar. Ne uporabljajte med nosečnostjo ali dojenjem. Upoštevati morate program za preprečevanje nosečnosti za zdravilo Pomalidomid Accord.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

|                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Neuporabljeno zdravilo morate vrniti v lekarno.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

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

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET</b> |
|---------------------------------------------------------|

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

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. ŠTEVILKA SERIJE</b> |
|----------------------------|

Lot

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA</b> |
|-------------------------------------|

|                                |
|--------------------------------|
| <b>15. NAVODILA ZA UPORABO</b> |
|--------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI</b> |
|---------------------------------------|

Pomalidomid Accord 4 mg

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA</b> |
|------------------------------------------------------------|

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT ALI PERFORIRAN DELJIV PRETISNI OMOT S POSAMEZNIMI ODMERKI**

**1. IME ZDRAVILA**

Pomalidomid Accord 4 mg trde kapsule

pomalidomid

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

peroralna uporaba

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

**Pomalidomid Accord 1 mg trde kapsule**  
**Pomalidomid Accord 2 mg trde kapsule**  
**Pomalidomid Accord 3 mg trde kapsule**  
**Pomalidomid Accord 4 mg trde kapsule**  
pomalidomid

**Pričakuje se, da bo zdravilo Pomalidomid Accord povzročilo hude okvare pri nerojenem otroku in bi lahko povzročilo njegovo smrt.**

Ne jemljite tega zdravila, če ste noseči ali lahko zanosite.

Upoštevati morate nasvete o kontracepciji, opisane v tem navodilu.

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Pomalidomid Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Pomalidomid Accord
3. Kako jemati zdravilo Pomalidomid Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pomalidomid Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### 1. Kaj je zdravilo Pomalidomid Accord in za kaj ga uporabljamo

#### Kaj je zdravilo Pomalidomid Accord

Zdravilo Pomalidomid Accord vsebuje učinkovino, ki se imenuje "pomalidomid". To zdravilo je sorodno talidomidu in spada v skupino zdravil, ki vplivajo na delovanje imunskega sistema (naravna obramba telesa).

#### Za kaj uporabljamo zdravilo Pomalidomid Accord

Zdravilo Pomalidomid Accord se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z vrsto raka, ki ga imenujemo "diseminirani plazmocitom".

Zdravilo Pomalidomid Accord se uporablja bodisi z:

- **dvema drugima zdraviloma** – imenujeta se 'bortezomib' (vrsta kemoterapevtskega zdravila) in 'deksametazon' (protivnetno zdravilo) – pri ljudeh, ki so že imeli vsaj eno drugo zdravljenje, vključno z lenalidomidom,

ali

- **enim drugim zdravilom** – imenuje se 'deksametazon' – pri ljudeh, pri katerih se je plazmocitom poslabšal kljub temu, da so že bili vsaj dvakrat zdravljeni, vključno z zdraviloma lenalidomid in bortezomib.



### **Kaj je diseminirani plazmocitom**

Diseminirani plazmocitom je vrsta raka, ki prizadene določeno vrsto belih krvnih celic (imenovanih "plazmatke"). Te celice začnejo nenadzorovano rasti in se kopičiti v kostnem mozgu. To poškoduje kosti in ledvice.

Diseminirani plazmocitom na splošno ni ozdravljiv. Vendar lahko zdravljenje zmanjša znake in simptome bolezni ali povzroči, da za nekaj časa izginejo. Pojav takega stanja se imenuje "odziv".

### **Kako zdravilo Pomalidomid Accord deluje**

Zdravilo Pomalidomid Accord deluje na več različnih načinov:

- ustavi razvoj plazmocitomskih celic,
- spodbuja imunski sistem, da napada rakave celice,
- ustavi nastajanje krvnih žil, ki preskrbujejo rakave celice.

#### Koristni učinki uporabe zdravila Pomalidomid Accord z bortezomibom in deksametazonom

Ko se zdravilo Pomalidomid Accord uporablja skupaj z bortezomibom in deksametazonom pri ljudeh, ki so že imeli vsaj eno drugo zdravljenje, lahko ustavi slabšanje diseminiranega plazmocitoma:

- Ko se zdravilo Pomalidomid Accord uporablja skupaj z bortezomibom in deksametazonom, v povprečju prepreči ponovitev diseminiranega plazmocitoma za do 11 mesecev v primerjavi s 7 meseci pri bolnikih, ki uporabljajo samo bortezomib in deksametazon.

#### Koristni učinki uporabe zdravila Pomalidomid Accord skupaj z deksametazonom

Ko se zdravilo Pomalidomid Accord uporablja skupaj z deksametazonom pri ljudeh, ki so že imeli vsaj dve drugi zdravljenji, lahko ustavi poslabšanja diseminiranega plazmocitoma:

- Ko se zdravilo Pomalidomid Accord uporablja skupaj z deksametazonom, v povprečju prepreči ponovitev diseminiranega plazmocitoma za do 4 mesece v primerjavi z 2 mesecema pri bolnikih, ki uporabljajo samo deksametazon.

## **2. Kaj morate ve deti, preden boste vzeli zdravilo Pomalidomid Accord**

### **Ne jemljite zdravila Pomalidomid Accord:**

- če ste noseči, ali mislite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev – ker se pričakuje, da je zdravilo Pomalidomid Accord škodljivo za nerojenega otroka. (Moški in ženske, ki jemljejo to zdravilo, morajo prebrati poglavje "Nosečnost, kontracepcija in dojenje – informacije za ženske in moške" v nadaljevanju);
- če lahko zanosite, razen če upoštevate nujne ukrepe za preprečevanje nosečnosti (glejte "Nosečnost, kontracepcija in dojenje – informacije za ženske in moške"); če lahko zanosite, bo zdravnik ob vsakem receptu preveril, ali upoštevate nujne ukrepe, in bo priložil potrdilo;
- če ste alergični na pomalidomid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če mislite, da ste alergični, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste negotovi, ali kateri od zgornjih pogojev velja za vas, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete zdravilo Pomalidomid Accord.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Pomalidomid Accord se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- ste kadar koli v preteklosti imeli krvne strdke. Med zdravljenjem z zdravilom Pomalidomid Accord je tveganje za pojav krvnih strdkov v venah in arterijah večje. Vaš zdravnik vam lahko priporoča dodatno zdravljenje (npr. varfarin) ali nižje odmerke zdravila Pomalidomid Accord, da zmanjša možnost nastanka krvnih strdkov;
- ste kadar koli imeli alergijsko reakcijo, na primer izpuščaj, srbenje, oteklino, občutek vrtoglavice ali oteženo dihanje, medtem ko ste jemali sorodni zdravili, ki se imenujeta 'talidomid' ali 'lenalidomid';

- ste imeli srčni napad, imate popuščanje srca, imate težave z dihanjem ali če kadite, imate visok krvni tlak ali visoke ravni holesterola;
- imate veliko skupno tumorsko maso po vsem telesu, vključno v kostnem mozgu. To lahko povzroči razkroj tumorjev in posledično neobičajno visoke ravni kemikalij v krvi, ki lahko povzročijo ledvično odpoved. Morda boste imeli neenakomeren srčni utrip. To stanje se imenuje sindrom tumorske lize;
- imate ali ste imeli nevropatijo (okvaro živcev, ki povzroča ščemenje ali bolečine v rokah ali nogah);
- imate ali ste kdaj imeli okužbo s hepatitisom B. Zdravljenje z zdravilom Pomalidomid Accord lahko pri bolnikih, ki so nosilci virusa, povzroči ponovno aktivacijo virusa hepatitisa B in s tem ponovitev okužbe. Vaš zdravnik mora preveriti, ali ste kdaj koli prej imeli okužbo s hepatitisom B.
- imate ali ste v preteklosti imeli kombinacijo katerih izmed naslednjih simptomov: izpuščaj na obrazu ali razširjen izpuščaj, pordelo kožo, močno povišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, povečane bezgavke (znake hude kožne reakcije, imenovane reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) ali sindrom preobčutljivosti za zdravilo, toksično epidermalno nekrolizo (TEN) ali Stevens-Johnsonov sindrom (SJS). Glejte tudi poglavje 4 "Možni neželeni učinki").

Pomembno je opomniti, da se lahko pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so zdravljeni s pomalidomidom, razvijejo dodatne vrste raka, zato mora zdravnik, ki zdravilo predpiše, skrbno oceniti koristi in tveganja.

Če se kdaj koli med zdravljenjem ali po njem pojavi kaj od naslednjega, o tem takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro: zamegljen vid, izguba vida ali dvojni vid, težave pri govorjenju, oslabelost roke ali noge, sprememba načina hoje ali težave z ravnotežjem, dolgotrajna otrplost, zmanjšano zaznavanje ali izguba zaznavanja, izguba spomina ali zmedenost. Kar koli od naštetega je lahko simptom resne in potencialno smrtno možganske bolezni, imenovane progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). Če ste imeli te simptome že pred začetkom zdravljenja s pomalidomidom, o kakršni koli njihovi spremembi obvestite zdravnika.

Na koncu zdravljenja morate vse neporabljene kapsule vrniti farmacevtu.

### **Nosečnost, kontracepcija in dojenje – informacije za ženske in moške**

Naslednje morate upoštevati, kot je navedeno v programu za preprečevanje nosečnosti za zdravilo Pomalidomid Accord.

Ženske, ki jemljejo zdravilo Pomalidomid Accord, ne smejo zanositi, moški, ki jemljejo zdravilo Pomalidomid Accord, pa ne smejo zaploditi otroka. To je zato, ker se pričakuje, da bo zdravilo nerojenemu otroku škodovalo. Med jemanjem tega zdravila morate vi in vaš partner uporabljati zanesljivo metodo kontracepcije.

#### Ženske

Ne jemljite zdravila Pomalidomid Accord, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev. To je zato, ker se pričakuje, da bo zdravilo nerojenemu otroku škodovalo. Pred začetkom zdravljenja povejte zdravniku, da lahko zanosite, tudi če mislite, da to ni verjetno.

Če lahko zanosite:

- morate vsaj 4 tedne pred začetkom zdravljenja, ves čas jemanja zdravila in vsaj 4 tedne po koncu zdravljenja uporabljati zanesljivo kontracepcijsko metodo. O ustrezni kontracepcijski metodi se posvetujte z zdravnikom;
- bo zdravnik vsakič, ko vam predpiše zdravilo, preveril, da razumete potrebne ukrepe za preprečevanje nosečnosti;
- bo zdravnik pred vsakim zdravljenjem, vsaj vsake 4 tedne med zdravljenjem in vsaj 4 tedne po koncu zdravljenja naročil test nosečnosti.

Če kljub preprečevalnim ukrepom zanosite:

- se morate takoj prenehati zdraviti in se posvetovati z zdravnikom.

### *Dojenje*

Ni znano, ali zdravilo Pomalidomid Accord prehaja v materino mleko. Povejte zdravniku, če dojite ali nameravate dojiti. Vaš zdravnik vam bo svetoval, ali naj z dojenjem prenehate ali nadaljujete.

### Moški

Zdravilo Pomalidomid Accord prehaja v spermo pri ljudeh.

- Če je vaša partnerica noseča ali lahko zanosi, morate uporabljati kondome ves čas jemanja zdravila in še 7 dni po koncu zdravljenja.
- Če vaša partnerica zanosi, medtem ko jemljete zdravilo Pomalidomid Accord, to takoj povejte zdravniku. Tudi vaša partnerica mora o tem takoj obvestiti svojega zdravnika.

Med zdravljenjem in še 7 dni po koncu zdravljenja ne smete darovati semen ali sperme.

### **Darovanje krvi in krvne preiskave**

Med zdravljenjem in še 7 dni po koncu zdravljenja ne smete darovati krvi.

Pred zdravljenjem z zdravilom Pomalidomid Accord in med njim boste imeli redne krvne preiskave. To je zato, ker lahko to zdravilo povzroči zmanjšanje števila krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužb (bele krvne celice) in števila krvnih celic, ki pomagajo pri zaustavljanju krvavitev (trombociti).

Zdravnik bo opravil krvno preiskavo:

- pred zdravljenjem,
- vsak teden v prvih 8 tednih zdravljenja,
- po tem pa najmanj enkrat mesečno, dokler jemljete zdravilo Pomalidomid Accord.

Zdravnik lahko na podlagi rezultatov preiskav spremeni vaš odmerek zdravila Pomalidomid Accord ali prekine zdravljenje. Odmerek lahko zdravnik spremeni ali prekine uporabo zdravila tudi zaradi vašega splošnega stanja.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Pomalidomid Accord ni priporočeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let.

### **Druga zdravila in zdravilo Pomalidomid Accord**

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To pa zato, ker lahko zdravilo Pomalidomid Accord lahko vpliva na način delovanja nekaterih drugih zdravil. Tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na način delovanja zdravila Pomalidomid Accord.

Zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri še zlasti povejte, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- nekatere antimikotike, kot je ketokonazol,
- nekatere antibiotike (na primer ciprofloksacin, enoksacin),
- nekatere antidepresive, kot je fluvoksamin.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Nekateri ljudje so pri jemanju zdravila Pomalidomid Accord utrujeni, omotični, omedlevajo, so zmedeni ali imajo zmanjšano pozornost. Če se vam to zgodi, ne vozite avtomobila in ne upravljajte orodja ali strojev.

### **Zdravilo Pomalidomid Accord vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

### 3. Kako jemati zdravilo Pomalidomid Accord

Zdravilo Pomalidomid Accord vam sme dati samo zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem diseminiranega plazmocitoma.

Pri jemanju zdravil vedno natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### Kdaj morate jemati zdravilo Pomalidomid Accord z drugimi zdravili

##### Zdravilo Pomalidomid Accord z bortezomibom in deksametazonom

- Za informacije o uporabi in učinkih bortezomiba in deksametazona glejte navodila za njuno uporabo.
- Zdravilo Pomalidomid Accord, bortezomib in deksametazon se jemljejo v 'ciklih zdravljenja'. Vsak cikel traja 21 dni (3 tedne).
- Poglejte spodnjo preglednico in si oglejte, kaj morate vzeti ob vsakem dnevu 3-tedenskega cikla:
  - vsak dan pogledajte po preglednici navzdol in poiščite pravilni dan, da boste videli, katera zdravila morate vzeti;
  - nekatere dni boste vzeli vsa tri zdravila, nekatere dni samo dve zdravili ali eno zdravilo, nekatere dni pa sploh nobenega.
- **POM:** Pomalidomid Accord; **BOR:** bortezomib; **DEKS:** deksametazon

##### 1. do 8. cikel

| Dan | Ime zdravila |     |      |
|-----|--------------|-----|------|
|     | PO<br>M      | BOR | DEKS |
| 1   | √            | √   | √    |
| 2   | √            |     | √    |
| 3   | √            |     |      |
| 4   | √            | √   | √    |
| 5   | √            |     | √    |
| 6   | √            |     |      |
| 7   | √            |     |      |
| 8   | √            | √   | √    |
| 9   | √            |     | √    |
| 10  | √            |     |      |
| 11  | √            | √   | √    |
| 12  | √            |     | √    |
| 13  | √            |     |      |
| 14  | √            |     |      |
| 15  |              |     |      |
| 16  |              |     |      |
| 17  |              |     |      |
| 18  |              |     |      |
| 19  |              |     |      |
| 20  |              |     |      |
| 21  |              |     |      |

##### 9. cikel in naprej

| Dan | Ime zdravila |     |      |
|-----|--------------|-----|------|
|     | POM          | BOR | DEKS |
| 1   | √            | √   | √    |
| 2   | √            |     | √    |
| 3   | √            |     |      |
| 4   | √            |     |      |
| 5   | √            |     |      |
| 6   | √            |     |      |
| 7   | √            |     |      |
| 8   | √            | √   | √    |
| 9   | √            |     | √    |
| 10  | √            |     |      |
| 11  | √            |     |      |
| 12  | √            |     |      |
| 13  | √            |     |      |
| 14  | √            |     |      |
| 15  |              |     |      |
| 16  |              |     |      |
| 17  |              |     |      |
| 18  |              |     |      |
| 19  |              |     |      |
| 20  |              |     |      |
| 21  |              |     |      |

- Po dokončanju vsakega 3-tedenskega cikla začnite z novim.

Zdravilo Pomalidomid Accord samo z deksametazonom

- Za informacije o uporabi in učinkih deksametazona glejte navodila za njegovo uporabo.

- Zdravilo Pomalidomid Accord in deksametazon se jemljeta v 'ciklih zdravljenja'. Vsak cikel traja 28 dni (4 tedne).
- Poglejte spodnjo preglednico in si oglejte, kaj morate vzeti ob vsakem dnevu 4-tedenskega cikla:
  - vsak dan pogledajte po preglednici navzdol in poiščite pravilni dan, da boste videli, kateri zdravili morate vzeti;
  - nekatere dni boste vzeli obe zdravili, nekatere dni samo eno zdravilo, nekatere dni pa sploh nobenega.
- **POM:** Pomalidomid Accord; **DEKS:** deksametazon

| Dan | Ime zdravila |      |
|-----|--------------|------|
|     | POM          | DEKS |
| 1   | √            | √    |
| 2   | √            |      |
| 3   | √            |      |
| 4   | √            |      |
| 5   | √            |      |
| 6   | √            |      |
| 7   | √            |      |
| 8   | √            | √    |
| 9   | √            |      |
| 10  | √            |      |
| 11  | √            |      |
| 12  | √            |      |
| 13  | √            |      |
| 14  | √            |      |
| 15  | √            | √    |
| 16  | √            |      |
| 17  | √            |      |
| 18  | √            |      |
| 19  | √            |      |
| 20  | √            |      |
| 21  | √            |      |
| 22  |              | √    |
| 23  |              |      |
| 24  |              |      |
| 25  |              |      |
| 26  |              |      |
| 27  |              |      |
| 28  |              |      |

- Po dokončanju vsakega 4-tedenskega cikla začnite z novim.

### Koliko zdravila Pomalidomid Accord vzeti z drugimi zdravili

#### Zdravilo Pomalidomid Accord z bortezomibom in deksametazonom

- Priporočeni začetni odmerek zdravila Pomalidomid Accord je 4 mg na dan.
- Priporočeni začetni odmerek bortezomiba bo določil zdravnik na podlagi vaše telesne višine in telesne mase ( $1,3 \text{ mg/m}^2$  telesne površine).
- Priporočeni začetni odmerek deksametazona je 20 mg na dan. Če ste starejši od 75 let, pa je priporočeni začetni odmerek 10 mg na dan.

#### Zdravilo Pomalidomid Accord samo z deksametazonom

- Priporočeni odmerek zdravila Pomalidomid Accord je 4 mg enkrat na dan.

- Priporočeni začetni odmerek deksametazona je 40 mg na dan. Če ste starejši od 75 let, pa je priporočeni začetni odmerek 20 mg na dan.

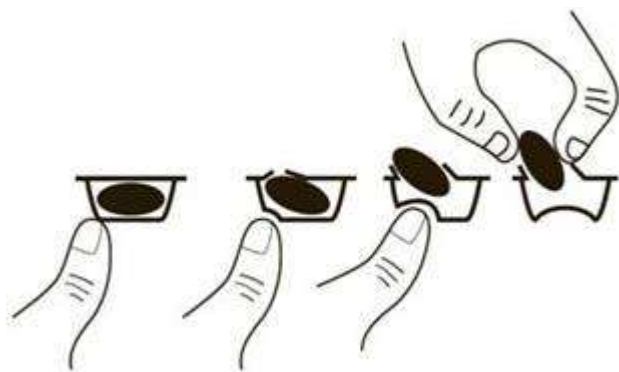
Zdravnik lahko zmanjša vaš odmerek zdravila Pomalidomid Accord, bortezomiba ali deksametazona ali ukine eno ali več teh zdravil na podlagi rezultatov vaših krvnih preiskav, splošnega stanja, drugih zdravil, ki jih mogoče jemljete (npr. ciprofloksacin, enoksacin in fluvoksamin), in če imate zaradi zdravljenja neželene učinke (posebno izpuščaj ali otekanje).

Če imate težave z jetri ali ledvicami, bo zdravnik skrbno preverjal vaše stanje, medtem ko jemljete to zdravilo.

### **Kako jemati zdravilo Pomalidomid Accord**

- Kapsul ne zdrobite, odprite ali žvečite. Če pride prašek iz odprte/poškodovane kapsule v stik s kožo, kožo takoj in temeljito sperite z milom in vodo.
- Zdravstveni delavci, negovalci in družinski člani morajo pri rokovanju s pretisnim omotom ali kapsulo nositi rokavice za enkratno uporabo. Nato je treba rokavice previdno sneti, da se prepreči izpostavljenost kože, jih vstaviti v plastično polietilensko vrečko z nepredušnim zapiranjem ter jih odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi. Zatem je treba temeljito umiti roke z milom in vodo. Ženske, ki so noseče ali menijo, da bi lahko bile noseče, ne smejo rokovati s pretisnim omotom ali kapsulo.
- Kapsule zaužijte cele, po možnosti z vodo.
- Kapsule lahko jemljete s hrano ali brez nje.
- Zdravilo Pomalidomid Accord jemljite vsak dan približno ob istem času.

Kapsulo odstranite iz pretisnega omota tako, da pritisnete samo na en konec kapsule in jo s tem potisnete skozi folijo. Ne pritiskajte na osrednji del kapsule, ker bi jo s tem lahko prelomili.



Zdravnik vam bo svetoval, kako in kdaj jemljite zdravilo Pomalidomid Accord, če imate težave z ledvicami in vas zdravijo z dializo.

### **Trajanje zdravljenja z zdravilom Pomalidomid Accord**

S cikli zdravljenja nadaljujte, dokler vam zdravnik ne pove, da prenehajte.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Pomalidomid Accord, kot bi smeli**

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Pomalidomid Accord, kot bi smeli, se takoj pogovorite z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico. Škatlo zdravila vzemite s seboj.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Pomalidomid Accord**

Če ste pozabili vzeti zdravilo Pomalidomid Accord na tisti dan, ko bi morali, vzemite naslednjo kapsulo naslednji dan kot običajno. Ne povečajte števila kapsul, da bi nadomestili kapsulo zdravila Pomalidomid Accord, ki ste jo prejšnji dan izpustili.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

##### Resni neželeni učinki

**Takoj prenehajte jemati zdravilo Pomalidomid Accord in pojdite takoj k zdravniku, če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno zdravniško pomoč:**

- zvišana telesna temperatura, mrzlica, boleče grlo, kašelj, razjede v ustih ali drugi znaki okužbe (zaradi zmanjšane števila belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbam);
- krvavitve ali modrice brez razloga, vključno s krvavitvami iz nosu in iz črevesa ali želodca (zaradi učinka na krvne celice, imenovane trombociti);
- pospešeno dihanje, pospešen srčni utrip, zvišana telesna temperatura in mrzlica, izločanje zelo malo ali nič urina, navzea in bruhanje, zmedenost, nezavest (zaradi okužbe krvi, ki se imenuje sepsa ali septični šok);
- huda, trdovratna ali krvava driska (lahko z bolečinami v želodcu ali zvišano telesno temperaturo), ki jo povzročajo bakterije, ki se imenujejo *Clostridium difficile*;
- bolečine v prsnem košu ali bolečine oz. otekline v nogah, zlasti v spodnjih delih nog oz. mečih (zaradi krvnih strdkov);
- zasoplost (zaradi hude okužbe v prsih, vnetja pljuč, srčnega popuščanja ali krvnega strdka);
- otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela, ki lahko povzroči težave z dihanjem (zaradi hudih vrst alergijskih reakcij, imenovanih angioedem in anafilaktična reakcija);
- Nekatere vrste kožnega raka (ploščatocelični karcinom in bazalnocelični karcinom), ki lahko povzročijo spremembe videza kože ali rašče na koži. Če opazite kakršne koli spremembe na koži, medtem ko jemljete zdravilo Pomalidomid Accord, to čimprej povejte zdravniku;
- Ponovitev okužbe z virusom hepatitisa B, ki lahko povzroči porumenitev kože in oči, temno rjavo obarvan urin, bolečine v desni strani trebuha, zvišano telesno temperaturo, občutek slabosti (navzeo) ali bruhanje. Če opazite katerega od teh simptomov, nemudoma obvestite zdravnika.
- Razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura, povečane bezgavke in vključenost drugih telesnih organov (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, znana tudi kot DRESS ali sindrom preobčutljivosti na zdravilo, toksična epidermalna nekroliza ali Stevens-Johnsonov sindrom). Če se vam pojavijo ti simptomi, takoj prenehajte uporabljati pomalidomid in se takoj posvetujte z zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč. Glejte tudi poglavje 2.

**Takoj prenehajte jemati zdravilo Pomalidomid Accord in pojdite k zdravniku, če opazite katerega od zgoraj navedenih resnih neželenih učinkov – mogoče boste potrebovali nujno medicinsko zdravljenje.**

##### Drugi neželeni učinki

**Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zasoplost (dispneja),
- okužbe pljuč (pljučnica in bronhitis),
- okužbe nosu, obnosnih votlin (sinusov) in žrela, ki jih povzročijo bakterije ali virusi,
- gripi podobni simptomi (influenca),
- zmanjšanje števila rdečih krvničk, ki lahko povzroči anemijo, ki privede do utrujenosti in šibkosti,
- znižana raven kalija v krvi (hipokaliemija), ki lahko povzroči šibkost, mišične krče, bolečine v mišicah, palpitacije, mravljinčenje in odrevenelost, dispnejo, spremembe razpoloženja,
- zvišana raven sladkorja v krvi,
- hiter in nereden srčni utrip (atrijska fibrilacija),
- izguba teka,
- zaprtje, driska ali slabost s siljenjem na bruhanje,
- bruhanje,
- bolečina v trebuhu,

- pomanjkanje energije,
- nespečnost,
- omotica, tresenje,
- mišični spazmi, mišična šibkost,
- bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu,
- odrevenelost, mravljinčenje ali pekoč občutek na koži, bolečine v dlaneh ali stopalih (periferna senzorična nevropatija),
- oteklost telesa, vključno z otekanjem rok in nog,
- izpuščaji,
- okužbe sečil, ki lahko povzročijo pekoč občutek pri odvajanju urina ali potrebo po pogostejšem odvajanju urina.

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- padci,
- krvavitve znotraj lobanje,
- zmanjšana zmožnost gibanja ali občutkov (senzacij) v dlaneh, rokah, stopalih in nogah zaradi okvar živcev (periferna senzorično-motorična nevropatija),
- odrevenelost, srbenje in občutek mravljinčenja v koži (parestezije),
- občutek vrtenja v glavi, zaradi katerega težko vstanete in se normalno premikate,
- otekanje, ki ga povzroča tekočina,
- koprivnica (urtikarija),
- srbeča koža,
- pasovec (herpes zoster),
- srčna kap (bolečina v prsih, ki se širi v roki, vrat, čeljust; občutek potenja in kratke sape, občutek slabosti ali bruhanje),
- bolečina v prsnem košu, okužba v prsnem košu,
- zvišan krvni tlak,
- hkratno zmanjšanje števila rdečih in belih krvnih celic in trombocitov (pancitopenija), zaradi katere boste bolj nagnjeni h krvavitvam in podplutbam. Mogoče boste utrujeni in šibki in boste imeli kratko sapo in boste bolj dovzetni tudi za okužbe,
- zmanjšano število limfocitov (vrsta belih krvničk), ki ga pogosto povzroči okužba (limfopenija),
- nizka raven magnezija v krvi (hipomagneziemija), ki lahko povzroča utrujenost, splošno šibkost, mišične krče, razdražljivost in lahko povzroči nizko raven kalcija v krvi (hipokalcemija), ki lahko povzroči odrevenelost in/ali mravljinčenje dlani, stopal ali ustnic, mišične krče, mišično šibkost, vrtoglavost, zmedenost,
- nizko raven fosfatov v krvi (hipofosfatemija), ki lahko povzroča mišično šibkost in razdražljivost ali zmedenost,
- visoko raven kalcija v krvi (hiperkalcemija), ki lahko povzroči upočasnitev refleksov in oslabelelost skeletnih mišic,
- visoke ravni kalija v krvi, ki lahko povzročijo nenormalni srčni ritem,
- nizke ravni natrija v krvi, ki lahko povzročijo utrujenost in zmedenost, trzanje mišic, konvulzije (epileptične napade) ali komo,
- visoke ravni sečne kisline v krvi, ki lahko povzročijo obliko artritisa, ki se imenuje protin,
- nizek krvni tlak, ki lahko povzroči omotico ali omedlevico,
- vneta ali suha usta,
- spremenjeno okušanje,
- napihnjenost trebuha,
- občutek zmedenosti,
- občutek potrnosti (depresivno razpoloženje),
- izguba zavesti, omedlevica,
- zamotnitev očesne leče (katarakta),
- okvare ledvic,
- nezmožnost odvajanja urina,
- nenormalni rezultati jetrnih testov,



- bolečina v medenici,
- izguba telesne mase.

**Občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- možganska kap,
- vnetje jeter (hepatitis), ki lahko povzroči srbenje kože, rumeno obarvanje kože in beločnic oči (zlatenica), svetlo obarvano blato, temno obarvan urin in bolečine v trebuhu;
- razgradnja rakavih celic, ki ima za posledico sproščanje toksičnih spojin v krvni obtok (sindrom tumorske lize). To lahko povzroči težave z ledvicami;
- premalo dejavna ščitnica, ki lahko povzroči simptome, kot so utrujenost, brezvoljnost, oslabele mišice, počasen srčni utrip, povečanje telesne mase.

**Neznana pogostnost** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- zavrnitev presajenega organa (kot so srce ali jetra).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Pomalidomid Accord**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte zdravila Pomalidomid Accord, če opazite, da je bila ovojnina poškodovana ali kaže znake zlorabe.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Ob koncu zdravljenja morate neuporabljeno zdravilo vrniti farmacevtu. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Pomalidomid Accord**

- Učinkovina je pomalidomid.
- Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, maltodekstrin in natrijev stearilfumarat.

Pomalidomid Accord 1 mg trde kapsule:

- Ena kapsula vsebuje 1 mg pomalidomida.
- Ovojnica kapsule vsebuje: želatino, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172) ter rdeči železov oksid (E172);
- Tiskarsko črnilo vsebuje: šelak, titanov dioksid (E171) in propilenglikol (E1520).

Pomalidomid Accord 2 mg trde kapsule:

- Ena kapsula vsebuje 2 mg pomalidomida.

- Ovojnica kapsule vsebuje: želatino, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172).
- Tiskarsko črnilo vsebuje: šelak, titanov dioksid (E171) in propilenglikol (E1520).

Pomalidomid Accord 3 mg trde kapsule:

- Ena kapsula vsebuje 3 mg pomalidomida.
- Ovojnica kapsule vsebuje: želatino, titanov dioksid (E171), indigotin (E132), rumeni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172).
- Tiskarsko črnilo vsebuje: šelak, titanov dioksid (E171) in propilenglikol (E1520).

Pomalidomid Accord 4 mg trde kapsule:

- Ena kapsula vsebuje 4 mg pomalidomida.
- Ovojnica kapsule vsebuje: želatino, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), indigotin (E132) in eritrozin (E127).
- Tiskarsko črnilo vsebuje: šelak, titanov dioksid (E171) in propilenglikol (E1520).

### **Izgled zdravila Pomalidomid Accord in vsebina pakiranja**

Pomalidomid Accord 1 mg trde kapsule: trda želatinasta kapsula z rumenim telesom in rdečim pokrovčkom z belim natisom "PLM 1" na telesu kapsule.

Pomalidomid Accord 2 mg trde kapsule: trda želatinasta kapsula z oranžnim telesom in rdečim pokrovčkom z belim natisom "PLM 2" na telesu kapsule.

Pomalidomid Accord 3 mg trde kapsule: trda želatinasta kapsula s turkiznim telesom in rdečim pokrovčkom z belim natisom "PLM 3" na telesu kapsule..

Pomalidomid Accord 4 mg trde kapsule: trda želatinasta kapsula s temno modrim telesom in rdečim pokrovčkom z belim natisom "PLM 4" na telesu kapsule.

Pomalidomid Accord je na voljo v pretisnih omotih po 7, 14 ali 21 kapsul ali v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki po 7 x 1, 14 x 1 ali 21 x 1 kapsula. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalci**

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

### **Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.