

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pomalidomide Zentiva 1 mg tvrdé tobolky
Pomalidomide Zentiva 2 mg tvrdé tobolky
Pomalidomide Zentiva 3 mg tvrdé tobolky
Pomalidomide Zentiva 4 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Pomalidomide Zentiva 1 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 1 mg pomalidomidu.

Pomalidomide Zentiva 2 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 2 mg pomalidomidu.

Pomalidomide Zentiva 3 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 3 mg pomalidomidu.

Pomalidomide Zentiva 4 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 4 mg pomalidomidu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka)

Pomalidomide Zentiva 1 mg tvrdé tobolky

Tvrdá želatinová tobolka velikosti 4 (délka přibližně 14,3 mm), červené víčko a žluté tělo s bílým potiskem „PLM 1“ ve směru osy.

Pomalidomide Zentiva 2 mg tvrdé tobolky

Tvrdá želatinová tobolka velikosti 2 (délka přibližně 18 mm), červené víčko a oranžové tělo s bílým potiskem „PLM 2“ ve směru osy.

Pomalidomide Zentiva 3 mg tvrdá tobolka

Tvrdá želatinová tobolka velikosti 2 (délka přibližně 18 mm), červené víčko a tyrkysové tělo s bílým potiskem „PLM 3“ ve směru osy.

Pomalidomide Zentiva 4 mg tvrdá tobolka

Tvrdá želatinová tobolka velikosti 2 (délka přibližně 18 mm), červené víčko a tmavě modré tělo s bílým potiskem „PLM 4“ ve směru osy.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Pomalidomide Zentiva je v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem indikován k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří podstoupili nejméně jeden předchozí léčebný režim, zahrnující lenalidomid.

Pomalidomide Zentiva je v kombinaci s dexamethasonem indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili nejméně dva předchozí léčebné režimy zahrnující jak lenalidomid, tak i bortezomib, a při poslední léčbě u nich došlo k progresi onemocnění.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena a vedena pod dohledem lékaře se zkušenostmi v léčbě mnohočetného myelomu.

V dávkování se má pokračovat nebo je třeba jej upravit na základě klinických a laboratorních nálezů (viz bod 4.4).

Dávkování

Pomalidomid v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

Doporučená počáteční dávka pomalidomidu činí 4 mg užívané perorálně jednou denně 1. až 14. den opakovaných 21denních cyklů.

Pomalidomid se podává v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem podle tabulky 1. Doporučená počáteční dávka bortezomibu je 1,3 mg/m² intravenózně nebo subkutánně jednou denně ve dnech uvedených v tabulce 1. Doporučená dávka dexamethasonu je 20 mg užívaných perorálně jednou denně ve dnech uvedených v tabulce 1.

Léčba pomalidomidem v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem se má podávat do progresse onemocnění nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita.

Tabulka 1. Doporučené schéma dávkování pro pomalidomid v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

1.–8. cyklus	Den (21denního cyklu)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomid (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•			•				•			•										
Dexamethason (20 mg)*	•	•		•	•			•	•		•	•									

9. cyklus a následující cykly	Den (21denního cyklu)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomid (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•							•													
Dexamethason (20 mg)*	•	•						•	•												

*Pacienti ve věku > 75 let viz Zvláštní populace.

Úprava dávky pomalidomidu nebo přerušování léčby

Nový cyklus léčby pomalidomidem lze zahájit, pouze pokud je počet neutrofilů $\geq 1 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $\geq 50 \times 10^9/l$.

Pokyny pro přerušeni léčby nebo snížení dávky související s nežádoucími účinky pomalidomidu jsou uvedeny v tabulce 2 a dávkové hladiny jsou definovány v tabulce 3 níže.

Tabulka 2. Pokyny pro úpravu dávky pomalidomidu[∞]

Toxicita	Úprava dávky
Neutropenie* ANC** < 0,5 × 10 ⁹ /l nebo febrilní neutropenie (horečka ≥ 38,5 °C a ANC < 1 × 10 ⁹ /l)	Přerušeni léčby pomalidomidem po zbytek cyklu. Sledování kompletního KO*** v týdenních intervalech.
Návrat ANC na ≥ 1 × 10 ⁹ /l	Pokračování v léčbě pomalidomidem na dávkové hladině o jednu úroveň nižší než předchozí dávka.
Každý následný pokles na < 0,5 × 10 ⁹ /l	Přerušeni léčby pomalidomidem.
Návrat ANC na ≥ 1 × 10 ⁹ /l	Pokračování v léčbě pomalidomidem na dávkové hladině o jednu úroveň nižší než předchozí dávka.
Trombocytopenie Počet trombocytů < 25 × 10 ⁹ /l	Přerušeni léčby pomalidomidem po zbytek cyklu. Sledování kompletního KO*** v týdenních intervalech.
Návrat počtu trombocytů na ≥ 50 × 10 ⁹ /l	Pokračování v léčbě pomalidomidem na dávkové hladině o jednu úroveň nižší než předchozí dávka.
Každý následný pokles na < 25 × 10 ⁹ /l	Přerušeni léčby pomalidomidem.
Návrat počtu trombocytů na ≥ 50 × 10 ⁹ /l	Pokračování v léčbě pomalidomidem na dávkové hladině o jednu úroveň nižší než předchozí dávka.
Vyrážka Vyrážka stupně 2–3	Zvážení přerušeni nebo ukončení léčby pomalidomidem.
Vyrážka stupně 4 nebo tvorba puchýřů (včetně angioedému, anafylaktické reakce, exfoliativní nebo bulózní vyrážky nebo podezření na Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) nebo lékovou reakci s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS syndrom))	Trvalé ukončení léčby (viz bod 4.4).
Jiné Jiné nežádoucí účinky v souvislosti s léčbou pomalidomidem stupně > 3	Přerušeni léčby pomalidomidem po zbytek cyklu. V dalším cyklu pokračování v léčbě na dávkové hladině o jednu úroveň nižší než předchozí dávka (před opětovným zahájením podávání musí nežádoucí účinek vymizet nebo se musí zmírnit na stupeň ≤ 2).

[∞]Pokyny k úpravě dávek v této tabulce se vztahují na podávání pomalidomidu v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem a podávání pomalidomidu v kombinaci s dexamethasonem.

*V případě neutropenie má lékař zvážit použití růstových faktorů.

**ANC – absolutní počet neutrofilů;

***KO – krevní obraz.

Tabulka 3. Snížení dávky pomalidomidu[∞]

Dávková hladina	Dávka perorálního pomalidomidu
Počáteční dávka	4 mg
Dávková hladina -1	3 mg
Dávková hladina -2	2 mg
Dávková hladina -3	1 mg

[∞]Snížení dávek v této tabulce se vztahují na podávání pomalidomidu v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem a podávání pomalidomidu v kombinaci s dexamethasonem.

Pokud se nežádoucí účinky vyskytnou po snížení dávky na 1 mg, je nutné léčbu ukončit.

Silné inhibitory CYP1A2

Jestliže jsou s pomalidomidem současně podávány silné inhibitory CYP1A2 (např. ciprofloxacín, enoxacín a fluvoxamin), má se dávka pomalidomidu snížit o 50 % (viz body 4.5 a 5.2).

Úprava dávky bortezomibu nebo přerušeni léčby

Pokyny týkající se přerušeni léčby nebo snížení dávky při výskytu nežádoucích účinků souvisejících s bortezomibem jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) bortezomibu.

Úprava dávky dexamethasonu nebo přerušeni léčby

Pokyny týkající se přerušeni léčby nebo snížení dávky při výskytu nežádoucích účinků souvisejících s dexamethasonem v nízkých dávkách jsou uvedeny níže v tabulkách 4 a 5. Rozhodnutí o přerušeni a opětovném zahájení léčby jsou však na uvážení lékaře podle SmPC.

Tabulka 4. Pokyny pro úpravu dávky dexamethasonu

Toxicita	Úprava dávky
Dyspepsie = 1.-2. stupeň	Udržování dávky a léčba blokátory histaminu (H ₂ receptorů) nebo ekvivalentem. V případě přetrvávání příznaků snížení dávky o jednu úroveň.
Dyspepsie ≥ 3. stupeň	Přerušeni léčby až do zvládnutí příznaků. Přidání blokátoru H ₂ nebo ekvivalentu a pokračování v podávání na dávkové hladině o jednu úroveň nižší než předchozí dávka.
Edém ≥ 3. stupeň	Použití diuretik podle potřeby a snížení dávky o jednu úroveň.
Zmatenost nebo změny nálady ≥ 2. stupeň	Přerušeni léčby do vymizení příznaků. Pokračování v podávání na dávkové hladině o jednu úroveň nižší než předchozí dávka.
Svalová slabost ≥ 2. stupeň	Přerušeni léčby do svalové slabosti ≤ 1. stupně. Pokračování v podávání na dávkové hladině o jednu úroveň nižší než předchozí dávka.
Hyperglykemie ≥ 3. stupeň	Snížení dávky o jednu úroveň. Léčba inzulinem nebo perorálními antidiabetiky dle potřeby.
Akutní pankreatitida	Ukončení léčby dexamethasonem v rámci léčebného režimu.
Další nežádoucí účinky související s dexamethasonem ≥ 3. stupeň	Přerušeni léčby dexamethasonem do vymizení nežádoucích účinků na ≤ 2. stupeň. Pokračování v podávání na dávkové hladině o jednu úroveň nižší než předchozí dávka.

Pokud zotavování z toxicit trvá déle než 14 dní, pak se má opětovně podávání dexamethasonu zahájit na dávkové hladině o jednu úroveň nižší než předchozí dávka.

Tabulka 5. Snížení dávky dexamethasonu

Dávková hladina	Věk ≤ 75 let	Věk > 75 let
	Dávka (1.–8. cyklus: 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. den 21denního cyklu ≥ 9. cyklus: 1., 2., 8., 9. den 21denního cyklu)	Dávka (1.–8. cyklus: 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. den 21denního cyklu ≥ 9. cyklus: 1., 2., 8., 9. den 21denního cyklu)
Počáteční dávka	20 mg	10 mg
Dávková hladina -1	12 mg	6 mg
Dávková hladina -2	8 mg	4 mg

Podávání dexamethasonu je nutné ukončit, pokud pacient netoleruje dávku 8 mg v případě, že je ve věku ≤ 75 let, nebo dávku 4 mg v případě, že je ve věku > 75 let.

V případě trvalého ukončení léčby kteroukoli složkou léčebného režimu je pokračování v podávání zbývajících léčivých přípravků na uvážení lékaře.

Pomalidomid v kombinaci s dexamethasonem

Doporučená počáteční dávka pomalidomidu činí 4 mg užívané perorálně jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu.

Doporučená dávka dexamethasonu je 40 mg užívaných perorálně jednou denně 1., 8., 15. a 22. den každého 28denního cyklu.

Léčba pomalidomidem v kombinaci s dexamethasonem se má podávat do progresu onemocnění nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita.

Úprava dávky pomalidomidu nebo přerušeni léčby

Pokyny týkající se přerušeni léčby nebo snížení dávky při výskytu nežádoucích účinků souvisejících s pomalidomidem jsou uvedeny v tabulkách 2 a 3.

Úprava dávky dexamethasonu nebo přerušeni léčby

Pokyny týkající se úpravy dávky při výskytu nežádoucích účinků souvisejících s dexamethasonem jsou uvedeny v tabulce 4.

Pokyny týkající se snížení dávky při výskytu nežádoucích účinků souvisejících s dexamethasonem jsou uvedeny níže v tabulce 6.

Rozhodnutí o přerušeni/opětovném zahájení léčby jsou však na uvážení lékaře podle aktuálního SmPC.

Tabulka 6. Snížení dávky dexamethasonu

Dávková hladina	Věk ≤ 75 let 1., 8., 15. a 22. den každého 28denního cyklu	Věk > 75 let 1., 8., 15. a 22. den každého 28denního cyklu
Počáteční dávka	40 mg	20 mg
Dávková hladina -1	20 mg	12 mg
Dávková hladina -2	10 mg	8 mg

Podávání dexamethasonu je nutné ukončit, pokud pacient netoleruje dávku 10 mg v případě, že je ve věku ≤ 75 let, nebo dávku 8 mg v případě, že je ve věku > 75 let.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Úprava dávky pomalidomidu není nutná.

Pomalidomid v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

U pacientů ve věku > 75 let je počáteční dávka dexamethasonu:

- 1. až 8. cyklus: 10 mg jednou denně 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. den každého 21denního cyklu
- 9. cyklus a následující cykly: 10 mg jednou denně 1., 2., 8. a 9. den každého 21denního cyklu

Pomalidomid v kombinaci s dexamethasonem

U pacientů ve věku > 75 let je počáteční dávka dexamethasonu:

- 20 mg jednou denně 1., 8., 15. a 22. den každého 28denního cyklu.

Porucha funkce jater

Pacienti s celkovým sérovým bilirubinem > 1,5× horní hranice normálních hodnot (ULN) byli z klinických hodnocení vyloučeni. Porucha funkce jater má mírný vliv na farmakokinetiku pomalidomidu (viz bod 5.2). U pacientů s poruchou funkce jater definovanou za použití kritérií podle Childa a Pughu není nutná žádná úprava počáteční dávky pomalidomidu. Je však nutné pacienty s poruchou funkce jater důkladně sledovat kvůli výskytu nežádoucích účinků a podle potřeby snížit

dávku nebo přerušit podávání pomalidomidu.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky pomalidomidu. Ve dnech, kdy pacienti podstupují hemodialýzu, má být dávka pomalidomidu užita po hemodialýze.

Pediatrická populace

Použití pomalidomidu v indikaci mnohočetného myelomu u dětí ve věku od 0 do 17 let není relevantní.

Pomalidomid byl kromě schválených indikací hodnocen u dětí ve věku od 4 do 18 let s rekurentními nebo progresivními nádory mozku. Výsledky klinických hodnocení však neumožňují učinit závěr, že přínosy takového použití převažují nad riziky. Aktuálně dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Pomalidomide Zentiva tvrdé tobolky se užívá perorálně každý den ve stejnou dobu. Tobolky se nesmí otvírat, lámat ani žvýkat (viz bod 6.6). Tobolky je třeba polykat vcelku, nejlépe zapít vodou. Tobolky se mohou užívat s jídlem nebo bez jídla. Pokud pacient zapomene jeden den užít dávku pomalidomidu, má užít normální předepsanou dávku v plánovaný čas následujícího dne. Pacienti nesmí upravovat dávku, aby nahradili vynechanou dávku z předchozího dne.

Pro vyjmutí tobolky z blistru se doporučuje zatlačit pouze na jedné straně, aby se minimalizovalo riziko deformace či rozlomení tobolky.

4.3 Kontraindikace

- Těhotenství.
- Ženy, které mohou otěhotnět, pokud nejsou splněny všechny podmínky programu prevence početí (viz body 4.4 a 4.6).
- Pacienti (muži), kteří nejsou schopni dodržovat požadovaná opatření týkající se antikoncepce (viz bod 4.4).
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Teratogenita

Pomalidomid se nesmí užívat v průběhu těhotenství, neboť se očekávají teratogenní účinky. Pomalidomid je strukturálně podobný thalidomidu. Thalidomid je známý lidský teratogen, který způsobuje těžké a život ohrožující vrozené vady. Pomalidomid vykazoval teratogenní účinky jak u potkanů, tak i u králíků, pokud byl podáván v období hlavní organogeneze (viz bod 5.3).

Všechny pacientky musí splňovat podmínky programu prevence početí (PPP), pokud není spolehlivý důkaz o tom, že u pacientky je možnost otěhotnění vyloučena.

Kritéria pro ženu, která nemůže otěhotnět

Pacientka nebo partnerka pacienta (muže) je považována za neschopnou otěhotnět, pokud splňuje nejméně jedno z následujících kritérií:

- Věk ≥ 50 let a přirozená amenorea po dobu ≥ 1 roku (amenorea po onkologické léčbě nebo během kojení nevylučuje možnost otěhotnění pacientky).
- Předčasné ovariální selhání potvrzené gynekologem.
- Předchozí oboustranná adnexektomie nebo hysterektomie.
- Genotyp XY, Turnerův syndrom, ageneze dělohy.

Poradenství

U žen, které mohou otěhotnět, je pomalidomid kontraindikován, pokud nejsou splněna všechna následující kritéria:

- Žena si je vědoma očekávaného teratogenního rizika pro nenarozené dítě.
- Žena chápe nutnost účinné antikoncepce praktikované bez přerušení nejméně 4 týdny před začátkem léčby, po celou dobu léčby a nejméně 4 týdny po jejím ukončení.
- I když má žena ve fertilním věku amenoreu, musí používat účinnou antikoncepci.
- Žena musí být schopna dodržovat účinná opatření týkající se antikoncepce.
- Žena je informována a je si vědoma potenciálních následků těhotenství a nutnosti rychle informovat lékaře, pokud hrozí riziko těhotenství.
- Žena chápe nutnost zahájení léčby hned po vydání pomalidomidu, kterému předchází negativní těhotenský test.
- Žena chápe nutnost provádění těhotenských testů a je ochotna je absolvovat nejméně každé 4 týdny, kromě případů potvrzené tubární sterilizace.
- Žena potvrdí, že si je vědoma rizik a nutných bezpečnostních opatření spojených s užíváním pomalidomidu.

Předepisující lékař musí u žen, které mohou otěhotnět, zajistit, že:

- Pacientka splňuje podmínky programu prevence početí (PPP), včetně ujištění, že těmto podmínkám patřičně porozuměla.
- Pacientka výše uvedené podmínky potvrdila.

U mužů užívajících pomalidomid farmakokinetické údaje ukázaly, že je pomalidomid během léčby přítomen ve spermatu. Z preventivních důvodů a při vzetí v úvahu zvláštních populací s potenciálně delší dobou vylučování, například při poruše funkce jater, musí všichni muži užívající pomalidomid splňovat následující podmínky:

- Muž si je vědom očekávaného teratogenního rizika při pohlavním styku s těhotnou ženou nebo se ženou, která může otěhotnět.
- Muž chápe nutnost používání kondomu, pokud má pohlavní styk s těhotnou ženou nebo se ženou, která může otěhotnět a nepoužívá účinnou antikoncepci, během trvání léčby, v průběhu přerušení léčby a po dobu 7 dní po přerušení a/nebo ukončení léčby. To platí i pro muže, kteří podstoupili vazektomii; při pohlavním styku s těhotnou ženou nebo se ženou ve fertilním věku musí používat kondom, jelikož semenná tekutina může i při absenci spermií obsahovat pomalidomid.
- Muž si je vědom, že musí ihned informovat svého ošetřujícího lékaře, pokud jeho partnerka otěhotní v průběhu jeho léčby pomalidomidem nebo 7 dní po ukončení léčby, a že se doporučuje partnerku předat specialistovi nebo lékaři se zkušenostmi v teratologii, aby posoudil riziko a poskytl doporučení.

Antikoncepce

Ženy, které mohou otěhotnět, musí používat nejméně jednu účinnou metodu antikoncepce nejméně 4 týdny před léčbou, během ní a nejméně 4 týdny po léčbě pomalidomidem, a také po dobu případného přerušení léčby, pokud se nezavážou k absolutní a trvalé sexuální abstinenci, kterou musí každý měsíc potvrdit. Pokud pacientka nepoužívá účinnou antikoncepci, musí být odeslána k vyškolenému zdravotníkovi, který jí s výběrem metody antikoncepce poradí, aby antikoncepce mohla být nasazena.

Vhodnými metodami antikoncepce například jsou:

- Implantát.
- Nitroděložní tělísko uvolňující levonorgestrel.
- Depotní medroxyprogesteron-acetát.
- Tubární sterilizace.
- Pohlavní styk pouze s mužem po vazektomii; vazektomie musí být potvrzena dvěma negativními vyšetřeními spermatu.

- Antikoncepční tablety inhibující ovulaci obsahující pouze progesteron (tj. desogestrel).

Vzhledem ke zvýšenému riziku žilní tromboembolie u pacientek s mnohočetným myelomem užívajících pomalidomid a dexamethason se kombinovaná perorální antikoncepce nedoporučuje (viz také bod 4.5). Pokud pacientka v současnosti užívá kombinovanou perorální antikoncepci, je třeba přejít na některou z účinných metod antikoncepce uvedených výše. Riziko žilní tromboembolie trvá po dobu 4–6 týdnů po vysazení kombinované perorální antikoncepce. Účinnost hormonální antikoncepce může být během současného podávání dexamethasonu snížena (viz bod 4.5).

Implantáty a nitroděložní tělíška uvolňující levonorgestrel jsou spojeny se zvýšeným rizikem infekce v době zavedení a nepravidelného vaginálního krvácení. Je třeba zvážit profylaktické podávání antibiotik, zvláště u pacientek s neutropenií.

Zavádění nitroděložních tělísek uvolňujících měď se nedoporučuje vzhledem k potenciálnímu riziku infekce v době zavedení a ztrátě menstruační krve, která může způsobit komplikace u pacientek s těžkou neutropenií nebo těžkou trombocytopenií.

Těhotenské testy

V souladu s místní praxí je třeba zajistit provádění těhotenských testů s minimální citlivostí 25 mIU/ml pod dohledem lékaře u žen, které mohou otěhotnět, jak je uvedeno níže. Tento požadavek se týká i žen, které mohou otěhotnět a praktikují absolutní a trvalou sexuální abstinenci. Je ideální, aby byl ve stejný den proveden těhotenský test a lék předepsán i vydán. Výdej pomalidomidu ženám, které mohou otěhotnět, má být uskutečněn během 7 dnů od předepsání.

Před zahájením léčby

Je třeba provést těhotenský test pod lékařským dohledem při návštěvě lékaře, kdy je pomalidomid předepsán, nebo v průběhu 3 dnů předcházejících návštěvě u předepisujícího lékaře – poté, co pacientka používá účinnou antikoncepci nejméně 4 týdny. Test musí potvrdit, že pacientka není při zahájení léčby pomalidomidem těhotná.

Ukončení léčby a následné sledování

Těhotenský test pod lékařským dohledem musí být opakován nejméně každé 4 týdny včetně nejméně 4 týdnů po ukončení léčby, kromě případů potvrzené tubární sterilizace. Tyto testy je třeba provést v den předepsání přípravku nebo během 3 dnů před návštěvou předepisujícího lékaře.

Další opatření

Pacienti musí být poučeni, aby nikdy tento léčivý přípravek nedávali jiným osobám a nepoužité tobolky vrátili na konci léčby do lékárny.

Pacienti nesmí darovat krev, sperma nebo spermie během léčby (včetně období přerušování léčby) a po dobu nejméně 7 dnů po vysazení pomalidomidu.

Zdravotničtí pracovníci a pečovatelé musí při manipulaci s blistrem nebo tobolkou používat jednorázové rukavice. Ženy, které jsou těhotné nebo mají podezření, že by mohly být těhotné, nesmí s blistrem ani tobolkou manipulovat (viz bod 6.6).

Edukační materiály, omezení týkající se předepisování a výdeje

Držitel rozhodnutí o registraci bude vydávat edukační materiály pro zdravotnické pracovníky, aby byli schopni odborně poradit pacientům, jak zabránit expozici pomalidomidu u plodu. Materiály obsahují varování před očekávanými teratogenními účinky pomalidomidu, rady ohledně antikoncepce před začátkem léčby a poučení o nutnosti těhotenských testů. Předepisující lékař musí pacienta informovat o očekávaném teratogenním riziku a přísných opatřeních týkajících se antikoncepce tak, jak jsou uvedena v programu prevence početí (PPP), a poskytnout pacientům příslušnou edukační brožuru pacienta, kartu pacienta a/nebo obdobný nástroj v souladu s tím, jak je dohodnuto s příslušnou národní

lékovou agenturou. Ve spolupráci s příslušnou národní lékovou agenturou je zaveden systém kontrolovaného přístupu, který zahrnuje využívání karty pacienta a/nebo obdobného nástroje ke kontrole předepisování a/nebo výdeje a shromažďování informací týkajících se indikace za účelem monitorování použití mimo schválenou indikaci na území daného státu. Ideálně se mají procesy předepsání a výdeje přípravku uskutečnit ve stejný den jako těhotenský test. Pomalidomid je nutné ženám, které mohou otěhotnět, vydat do 7 dní od předpisu a po provedení těhotenského testu pod lékařským dohledem s negativním výsledkem. Ženám, které mohou otěhotnět, může být předepsán na maximální dobu 4 týdnů léčby podle schválených dávkovacích režimů pro dané indikace (viz bod 4.2) a všem ostatním pacientům na maximální dobu 12 týdnů.

Hematologické příhody

Neutropenie byla nejčastěji hlášeným hematologickým nežádoucím účinkem stupně 3 nebo 4 u pacientů s relabujícím/refrakterním mnohočetným myelomem, dále následovaly anémie a trombocytopenie. U pacientů je třeba sledovat výskyt hematologických nežádoucích účinků, především neutropenie. Pacienty je nutné informovat, aby febrilní epizody neprodleně hlásili. Lékaři musí u pacientů sledovat známky krvácení, jako je epistaxe, zejména při souběžném užívání léčivých přípravků, o nichž je známo, že zvyšují riziko krvácení (viz bod 4.8). Celkový krevní obraz je nutné sledovat na počátku léčby, jednou týdně po dobu prvních 8 týdnů a dále jednou za měsíc. Může být nutné upravit dávky (viz bod 4.2). U pacientů může být potřeba použít podpůrné krevní přípravky a/nebo růstové faktory.

Tromboembolické příhody

U pacientů užívajících pomalidomid buď v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem, nebo v kombinaci s dexamethasonem se vyskytují žilní tromboembolické příhody (především hluboká žilní trombóza a plicní embolie) a arteriální trombotické příhody (infarkt myokardu a cerebrovaskulární příhoda) (viz bod 4.8). Pacienty se známými rizikovými faktory pro tromboembolismus – včetně trombózy v anamnéze – je nutné pečlivě sledovat. Je nutné přijmout opatření k minimalizaci veškerých modifikovatelných rizikových faktorů (např. kouření, hypertenze a hyperlipidemie). Pacientům a lékařům se doporučuje sledovat možný výskyt známek a příznaků tromboembolismu. Pacienty je nutné poučit, aby vyhledali lékařskou péči, pokud se u nich objeví příznaky, jako je dechová nedostatečnost, bolest na hrudi a otoky horních nebo dolních končetin. Doporučuje se antikoagulační léčba (pokud není kontraindikována) (například kyselina acetylsalicylová, warfarin, heparin, nebo klopidogrel), především u pacientů s dalšími trombotickými rizikovými faktory. O profylaktických opatřeních má být rozhodnuto po pečlivém zhodnocení základních rizikových faktorů jednotlivých pacientů. V klinických hodnoceních pacienti užívali v rámci profylaxe kyselinu acetylsalicylovou nebo alternativní antitrombotickou léčbu. Použití erytropoetických látek s sebou nese riziko tromboembolických příhod včetně tromboembolismu. Proto je nutné erytropoetické látky i jiné látky, které mohou zvyšovat riziko tromboembolických příhod, používat s opatrností.

Poruchy štítné žlázy

Byly hlášeny případy hypotyreózy. Před začátkem léčby se doporučuje optimalizovat kontrolu komorbidních onemocnění ovlivňujících funkce štítné žlázy. Doporučuje se počáteční a průběžné sledování funkce štítné žlázy.

Periferní neuropatie

Pacienti s probíhající periferní neuropatií ≥ 2 . stupně byli z klinických hodnocení s pomalidomidem vyloučeni. Při zvažování léčby těchto pacientů pomalidomidem je třeba postupovat s patřičnou opatrností.

Významná srdeční dysfunkce

Pacienti s významnou srdeční dysfunkcí (městnavým srdečním selháním [třídy III nebo IV podle NYHA], infarktem myokardu do 12 měsíců od zahájení klinického hodnocení, nestabilní nebo

nedostatečně kontrolovanou anginou pectoris) byli z klinických hodnocení s pomalidomidem vyloučeni. Byly hlášeny srdeční příhody, včetně městnavého srdečního selhání, plicního edému a fibrilace síní (viz bod 4.8), zejména u pacientů s již existujícím srdečním onemocněním nebo s kardiálními rizikovými faktory. Při zvažování léčby těchto pacientů pomalidomidem je třeba postupovat s patřičnou opatrností, včetně pravidelného sledování známek a příznaků srdečních příhod.

Syndrom nádorového rozpadu

Mezi pacienty s největším rizikem syndromu nádorového rozpadu patří pacienti s vysokou nádorovou zátěží před léčbou. Tyto pacienty je nutné důkladně sledovat a přijmout vhodná opatření.

Další primární malignity

U pacientů léčených pomalidomidem byly hlášeny další primární malignity, např. nemelanomové nádory kůže (viz bod 4.8). Lékaři musí pacienty důkladně vyšetřit před léčbou i během léčby pomocí standardních metod pro zjišťování karcinomu pro případ výskytu dalších primárních malignit a zahájit léčbu podle indikace.

Alergické reakce a závažné kožní reakce

Při používání pomalidomidu byly hlášeny případy angioedému, anafylaktické reakce a závažných kožních reakcí včetně SJS, TEN a DRESS syndromu (viz bod 4.8). Pacienti mají být od svých předepisujících lékařů informováni o známkách a příznacích těchto reakcí a je nutné je upozornit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich tyto příznaky rozvinou. Podávání pomalidomidu musí být ukončeno při exfoliativní nebo bulózní vyrážce, nebo pokud existuje podezření na SJS, TEN nebo DRESS syndrom, a po ukončení z důvodu těchto reakcí nesmí být znovu zahájeno. Pacienti s předchozí závažnou alergickou reakcí spojenou s léčbou thalidomidem nebo lenalidomidem v anamnéze byli z klinických hodnocení vyloučeni. Tito pacienti mohou být vystaveni zvýšenému riziku hypersenzitivních reakcí a pomalidomid jim nesmí být podáván. Při výskytu kožní vyrážky stupně 2 až 3 je třeba zvážit přerušení nebo ukončení léčby pomalidomidem. Léčba pomalidomidem musí být trvale ukončena při výskytu angioedému a anafylaktické reakce.

Závratě a zmatenost

Při užívání pomalidomidu byly hlášeny závratě a zmatenost. Pacienti se musí vyvarovat situací, kdy pro ně závratě nebo zmatenost mohou představovat problém, a nesmí bez předchozí konzultace s lékařem užívat jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat závratě nebo zmatenost.

Intersticiální plicní procesy (IPP)

Při léčbě pomalidomidem byly pozorovány případy IPP a souvisejících onemocnění, včetně pneumonitidy. Pacienti s akutním nástupem nebo s nevysvětleným náhlým zhoršením plicních příznaků mají být pečlivě vyšetřeni, aby se IPP vyloučily. Podávání pomalidomidu má být do doby vyšetření těchto příznaků přerušeno a pokud se IPP potvrdí, má být zahájena vhodná léčba. Podávání pomalidomidu lze obnovit pouze po důkladném vyhodnocení přínosů a rizik.

Poruchy funkce jater

U pacientů léčených pomalidomidem bylo pozorováno významné zvýšení hladin alaninaminotransferázy a bilirubinu (viz bod 4.8). Vyskytly se také případy hepatitidy, které vedly k ukončení léčby pomalidomidem. Po dobu prvních 6 měsíců léčby pomalidomidem a dále podle klinické indikace se doporučuje pravidelné sledování jaterních funkcí.

Infekce

U pacientů, kteří byli v minulosti infikováni virem hepatitidy B (HBV), léčených pomalidomidem v kombinaci s dexamethasonem, byla vzácně hlášena reaktivace hepatitidy B. Některé z těchto

případů progredovaly do akutního selhání jater, což vedlo k ukončení léčby pomalidomidem. Před zahájením léčby pomalidomidem se mají provést testy na stanovení viru hepatitidy B. U pacientů pozitivních na infekci HBV se doporučuje konzultace s lékařem specializovaným na léčbu hepatitidy B. Při použití kombinace pomalidomidu s dexamethasonem u pacientů, kteří byli v minulosti infikováni HBV, včetně pacientů, kteří jsou pozitivní na anti-HBc protilátky, ale negativní na HBsAg, je třeba postupovat s opatrností. Tyto pacienty je nutné v průběhu celé léčby pečlivě sledovat kvůli výskytu známek a příznaků aktivní infekce HBV.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

Při užívání pomalidomidu byly hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie, včetně fatálních případů. PML byla hlášena v rozmezí od několika měsíců do několika let od zahájení léčby pomalidomidem. Případy byly obecně hlášeny u pacientů, kteří souběžně užívali dexamethason nebo podstoupili předchozí jinou imunosupresivní chemoterapii. Lékaři mají pacienty pravidelně sledovat a u pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými příznaky, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo příznaky mají při diferenciální diagnostice zvažovat i PML. Pacientům se také doporučuje, aby svého partnera nebo pečovatele o léčbě informovali, protože ti mohou zaznamenat příznaky, které si pacient neuvědomuje.

Hodnocení z hlediska PML se má opírat o neurologické vyšetření, vyšetření mozku magnetickou rezonancí a analýzu mozkomíšního moku na DNA JC viru (JCV) polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) nebo biopsii mozku s vyšetřením na JCV. Negativní výsledek PCR na přítomnost JCV ovšem PML nevylučuje. Pokud nelze stanovit jinou diagnózu, může být nutné další sledování a vyšetření.

V případech podezření na PML musí být další léčba přerušena, dokud se PML nevyloučí. Pokud se PML potvrdí, podávání pomalidomidu musí být trvale ukončeno.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek pomalidomidu na jiné léčivé přípravky

Nepředpokládá se, že by pomalidomid způsoboval klinicky relevantní farmakokinetické interakce v důsledku inhibice nebo indukce izoenzymu P450 nebo inhibice transportérů, pokud je podáván současně se substráty těchto enzymů nebo transportérů. Potenciál k takovým interakcím, včetně potenciálního vlivu pomalidomidu na farmakokinetiku kombinované perorální antikoncepce, nebyl klinicky hodnocen (viz bod 4.4 Teratogenita).

Účinek jiných léčivých přípravků na pomalidomid

Pomalidomid je částečně metabolizován enzymy CYP1A2 a CYP3A4/5. Je také substrátem P-glykoproteinu. Souběžné podávání pomalidomidu s ketokonazolem, silným inhibítoem CYP3A4/5 a P-glykoproteinu, nebo karbamazepinem, silným induktorem CYP3A4/5, nemá žádný klinicky relevantní účinek na expozici pomalidomidu. Současné podávání pomalidomidu s fluvoxaminem, silným inhibítoem CYP1A2, za přítomnosti ketokonazolu zvýšilo průměrnou expozici pomalidomidu o 107 % při 90% intervalu spolehlivosti [91–124 %] v porovnání s kombinací pomalidomidu a ketokonazolu. Ve druhé studii, která hodnotila přispění samotného inhibítora CYP1A2 ke změnám metabolismu, zvýšilo souběžné podávání samotného fluvoxaminu s pomalidomidem průměrnou expozici pomalidomidu o 125 % při 90% intervalu spolehlivosti [98–157 %] v porovnání se samotným pomalidomidem. Jestliže jsou s pomalidomidem souběžně podávány silné inhibítory CYP1A2 (např. ciprofloxacin, enoxacin a fluvoxamin), snižte dávku pomalidomidu o 50 %.

Dexamethason

Souběžné podávání opakovaných dávek až 4 mg pomalidomidu s 20 mg až 40 mg dexamethasonu

(slabého až středně silného induktoru několika enzymů CYP včetně CYP3A) pacientům s mnohočetným myelomem nemělo žádný účinek na farmakokinetiku pomalidomidu v porovnání s pomalidomidem podávaným v monoterapii.

Účinky dexamethasonu na warfarin nejsou známy. Během léčby se doporučuje pečlivě sledovat hladinu warfarinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět / antikoncepce u mužů a žen

Ženy, které mohou otěhotnět, musí používat účinnou metodu antikoncepce. Pokud žena léčená pomalidomidem otěhotní, musí být léčba zastavena a pacientka odeslána ke specializovanému lékaři nebo zkušenému teratologovi, aby posoudil riziko a navrhl doporučení. Pokud otěhotní partnerka pacienta (muže) léčeného pomalidomidem, doporučuje se tuto partnerku odeslat ke specializovanému lékaři nebo zkušenému teratologovi, aby posoudil riziko a navrhl doporučení. Pomalidomid je u člověka přítomen ve spermatu. Z preventivních důvodů musí všichni pacienti (muži) užívající pomalidomid používat kondom po celou dobu léčby, během jejího přerušování a 7 dní po ukončení léčby, pokud je jejich partnerka těhotná nebo pokud u ní nelze možnost otěhotnění vyloučit a zároveň pokud nepoužívá žádnou antikoncepci (viz body 4.3 a 4.4).

Těhotenství

U člověka lze očekávat teratogenní účinek pomalidomidu. Pomalidomid je v těhotenství a u žen ve fertilním věku kontraindikován, vyjma případů, kdy jsou splněny všechny podmínky prevence početí (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení

Není známo, zda se pomalidomid vylučuje do lidského mateřského mléka. Pomalidomid byl po podání laktujícími samicím potkanů zjištěn v jejich mateřském mléce. Vzhledem k potenciálu k nežádoucím účinkům pomalidomidu u kojených dětí je nutné rozhodnout, zda přerušit kojení nebo zda ukončit podávání léčivého přípravku matce, přičemž je třeba vzít v úvahu výhody kojení pro dítě a výhody léčby pro ženu.

Fertilita

Bylo zjištěno, že u zvířat má pomalidomid negativní dopad na fertilitu a vykazuje teratogenní účinky. Pomalidomid po podání březím samicím králíka prostupoval placentou a byl detekován v krvi plodu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pomalidomid má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při používání pomalidomidu byly hlášeny únava, snížený stupeň vědomí, zmatenost a závratě. Při výskytu těchto příznaků mají být pacienti poučeni, aby po dobu léčby pomalidomidem neřídili vozidla, neobsluhovali stroje a nevykonávali nebezpečné činnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Pomalidomid v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

Nejčastěji hlášenými nežádoucími poruchami krve a lymfatického systému byly neutropenie (54,0 %), trombocytopenie (39,9 %) a anemie (32,0 %). Další nejčastěji hlášené nežádoucí účinky zahrnovaly periferní senzickou neuropatii (48,2 %), únavu (38,8 %), průjem (38,1 %), zácpu (38,1 %) a periferní edém (36,3 %). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky 3. a 4. stupně byly poruchy krve a lymfatického systému zahrnující neutropenii (47,1 %), trombocytopenii (28,1 %) a anémii (15,1 %).

Nejčastěji hlášeným závažným nežádoucím účinkem byla pneumonie (12,2 %). Další hlášené závažné nežádoucí účinky zahrnovaly pyrexii (4,3 %), infekci dolních cest dýchacích (3,6 %), chřipku (3,6 %), plicní embolii (3,2 %), fibrilaci síní (3,2 %) a akutní poškození ledvin (2,9 %).

Pomalidomid v kombinaci s dexamethasonem

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických hodnoceních byly poruchy krve a lymfatického systému zahrnující anemii (45,7 %), neutropenii (45,3 %) a trombocytopenii (27 %); celkové poruchy a reakce v místě aplikace zahrnující únavu (28,3 %), pyrexii (21 %) a periferní edém (13 %); a infekce a infestace zahrnující pneumonii (10,7 %). Periferní neuropatie byla hlášena u 12,3 % pacientů a žilní embolické nebo trombotické příhody (VTE) byly hlášeny u 3,3 % pacientů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky 3. a 4. stupně byly poruchy krve a lymfatického systému zahrnující neutropenii (41,7 %), anemii (27 %) a trombocytopenii (20,7 %); infekce a infestace zahrnující pneumonii (9 %); a celkové poruchy a reakce v místě aplikace zahrnující únavu (4,7 %), pyrexii (3 %) a periferní edém (1,3 %). Nejčastěji hlášeným závažným nežádoucím účinkem byla pneumonie (9,3 %). Další hlášené závažné nežádoucí účinky zahrnovaly febrilní neutropenii (4,0 %), neutropenii (2,0 %), trombocytopenii (1,7 %) a VTE (1,7 %).

Nežádoucí účinky se vyskytovaly častěji v prvních 2 cyklech léčby pomalidomidem.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených pomalidomidem v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem, pomalidomidem v kombinaci s dexamethasonem a ze sledování po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v tabulce 7 a seřazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti veškerých nežádoucích účinků a nežádoucích účinků 3. a 4. stupně.

Četnosti výskytu jsou definovány v souladu s platnými pokyny takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a není známo (frekvenci nelze určit).

Tabulka 7. Nežádoucí účinky hlášené v klinických hodnoceních a po uvedení přípravku na trh

Kombinace léčby	Pomalidomid/ bortezomib/dexamethason		Pomalidomid/ dexamethason	
	Všechny nežádoucí účinky	Nežádoucí účinky 3. – 4. stupně	Všechny nežádoucí účinky	Nežádoucí účinky 3.-4. stupně
Infekce a infestace				
Pneumonie	Velmi časté	Velmi časté	-	-
Pneumonie (bakteriální, virové a mykotické infekce, včetně oportunních infekcí)	-	-	Velmi časté	Časté
Bronchitida	Velmi časté	Časté	Časté	Méně časté
Infekce horních cest dýchacích	Velmi časté	Časté	Časté	Časté
Virové infekce horních cest dýchacích	Velmi časté	-	-	-
Sepse	Časté	Časté	-	-
Septický šok	Časté	Časté	-	-
Neutropenická seps	-	-	Časté	Časté
Kolitida způsobená <i>Clostridium difficile</i>	Časté	Časté	-	-
Bronchopneumonie	-	-	Časté	Časté
Infekce dýchacích cest	Časté	Časté	Časté	Časté
Infekce dolních cest dýchacích	Časté	Časté	-	-
Plicní infekce	Časté	Méně časté	-	-

Kombinace léčby	Pomalidomid/ bortezomib/dexamethason		Pomalidomid/ dexamethason	
	Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky	Nežádoucí účinky 3. – 4. stupně	Všechny nežádoucí účinky
Chřipka	Velmi časté	Časté	-	-
Bronchiolitida	Časté	Časté	-	-
Infekce močových cest	Velmi časté	Časté	-	-
Nazofaryngitida	-	-	Časté	-
Herpes zoster	-	-	Časté	Méně časté
Reaktivace hepatitidy B	-	-	Není známo*	Není známo*
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)				
Bazocelulární karcinom	Časté	Méně časté	-	-
Bazocelulární karcinom kůže	-	-	Méně časté	Méně časté
Spinocelulární karcinom kůže	-	-	Méně časté	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému				
Neutropenie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Trombocytopenie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Leukopenie	Velmi časté	Časté	Velmi časté	Časté
Anémie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Febrilní neutropenie	Časté	Časté	Časté	Časté
Lymfopenie	Časté	Časté	-	-
Pancytopenie	-	-	Časté*	Časté*
Poruchy imunitního systému				
Angioedém	-	-	Časté*	Méně časté*
Urtikarie	-	-	Časté*	Méně časté*
Anafylaktická reakce	Není známo*	Není známo*	-	-
Rejekce transplantovaného solidního orgánu	Není známo*	-	-	-
Endokrinní poruchy				
Hypotyreóza	Méně časté*	-	-	-
Poruchy metabolismu a výživy				
Hypokalemie	Velmi časté	Časté	-	-
Hyperglykemie	Velmi časté	Časté	-	-
Hypomagnesemie	Časté	Časté	-	-
Hypokalcemie	Časté	Časté	-	-
Hypofosfatemie	Časté	Časté	-	-
Hyperkalemie	Časté	Časté	Časté	Časté
Hyperkalcemie	Časté	Časté	-	-
Hyponatremie	-	-	Časté	Časté
Snížení chuti k jídlu	-	-	Velmi časté	Méně časté
Hyperurikemie	-	-	Časté*	Časté*
Syndrom nádorového rozpadu	-	-	Méně časté *	Méně časté *
Psychiatrické poruchy				
Insomnie	Velmi časté	Časté	-	-
Depresivní porucha	Časté	Časté	-	-
Stav zmatenosti	-	-	Časté	Časté
Poruchy nervového systému				
Periferní sensorická neuropatie	Velmi časté	Časté	Časté	Méně časté
Závratě	Velmi časté	Méně časté	Časté	Méně časté
Třes	Velmi časté	Méně časté	Časté	Méně časté
Synkopa	Časté	Časté	-	-
Periferní senzomotorická neuropatie	Časté	Časté	-	-
Parestezie	Časté	-	-	-

Kombinace léčby	Pomalidomid/ bortezomib/dexamethason		Pomalidomid/ dexamethason	
	Všechny nežádoucí účinky	Nežádoucí účinky 3. – 4. stupně	Všechny nežádoucí účinky	Nežádoucí účinky 3.-4. stupně
Dysgeuzie	Časté	-	-	-
Snížený stupeň vědomí	-	-	Časté	Časté
Intrakraniální krvácení	-	-	Časté*	Méně časté*
Cerebrovaskulární příhoda	-	-	Méně časté*	Méně časté*
Poruchy oka				
Katarakta	Časté	Časté	-	-
Poruchy ucha a labyrintu				
Vertigo	-	-	Časté	Časté
Srdeční poruchy				
Fibrilace síní	Velmi časté	Časté	Časté*	Časté*
Srdeční selhání	-	-	Časté*	Časté*
Infarkt myokardu	-	-	Časté*	Méně časté*
Cévní poruchy				
Hluboká žilní trombóza	Časté	Méně časté	Časté	Méně časté
Hypotenze	Časté	Časté	-	-
Hypertenze	Časté	Časté	-	-
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
Dyspnoe	Velmi časté	Časté	Velmi časté	Časté
Kašel	Velmi časté	-	Velmi časté	Méně časté
Plicní embolie	Časté	Časté	Časté	Méně časté
Epistaxe	-	-	Časté*	Méně časté*
Intersticiální plicní procesy	-	-	Časté*	Méně časté*
Gastrointestinální poruchy				
Průjem	Velmi časté	Časté	Velmi časté	Časté
Zvracení	Velmi časté	Časté	Časté	Časté
Nauzea	Velmi časté	Méně časté	Velmi časté	Méně časté
Zácpa	Velmi časté	Časté	Velmi časté	Časté
Abdominální bolest	Velmi časté	Časté	-	-
Bolest v horní části břicha	Časté	Méně časté	-	-
Stomatitida	Časté	Méně časté	-	-
Sucho v ústech	Časté	-	-	-
Břišní distenze	Časté	Méně časté	-	-
Gastrointestinální krvácení	-	-	Časté	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest				
Hyperbilirubinemie	-	-	Méně časté	Méně časté
Hepatitida	-	-	Méně časté*	-
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
Vyrážka	Velmi časté	Časté	Časté	Časté
Pruritus	-	-	Časté	-
Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky	-	-	Není známo*	Není známo*
Toxická epidermální nekrolýza	-	-	Není známo*	Není známo*
Stevensův-Johnsonův syndrom	-	-	Není známo*	Není známo*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				
Svalová slabost	Velmi časté	Časté	-	-
Bolest zad	Velmi časté	Časté	-	-
Bolest kostí	Časté	Méně časté	Velmi časté	Časté
Svalové křeče	Velmi časté	-	Velmi časté	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest				
Akutní poškození ledvin	Časté	Časté	-	-

Kombinace léčby	Pomalidomid/ bortezomib/dexamethason		Pomalidomid/ dexamethason	
	Všechny nežádoucí účinky	Nežádoucí účinky 3. – 4. stupně	Všechny nežádoucí účinky	Nežádoucí účinky 3.-4. stupně
Chronické poškození ledvin	Časté	Časté	-	-
Retence moči	Časté	Časté	Časté	Méně časté
Renální selhání	-	-	Časté	Časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu				
Bolest v oblasti pánve			Časté	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
Únava	Velmi časté	Časté	Velmi časté	Časté
Pyrexie	Velmi časté	Časté	Velmi časté	Časté
Periferní edém	Velmi časté	Časté	Velmi časté	Časté
Bolest na hrudi jiného než kardiálního původu	Časté	Časté	-	-
Edém	Časté	Časté	-	-
Vyšetření				
Zvýšená hladina alaninaminotransferázy	Časté	Časté	Časté	Časté
Snížení tělesné hmotnosti	Časté	Časté	-	-
Snížení počtu neutrofilů	-	-	Časté	Časté
Snížení počtu leukocytů	-	-	Časté	Časté
Snížení počtu trombocytů	-	-	Časté	Časté
Zvýšená hladina kyseliny močové v krvi	-	-	Časté*	Méně časté*
Poranění, otravy a procedurální komplikace				
Pád	Časté	Časté	-	-

*Hlášeno během používání po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Četnosti uvedené v této části vycházejí z klinických hodnocení u pacientů léčených pomalidomidem v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem (Pom+Btz+Dex) nebo s dexamethasonem (Pom+Dex).

Teratogenita

Pomalidomid je strukturálně podobný thalidomidu. Thalidomid je známá teratogenní léčivá látka pro člověka, která způsobuje těžké a život ohrožující vrozené vady. Pomalidomid vykazoval teratogenní účinky jak u potkanů, tak i u králíků, pokud byl podáván v období hlavní organogeneze (viz body 4.6 a 5.3). Pokud je pomalidomid užíván během těhotenství, očekávají se u člověka teratogenní účinky pomalidomidu (viz bod 4.4).

Neutropenie a trombocytopenie

Neutropenie se vyskytla až u 54,0 % (Pom+Btz+Dex) pacientů [u 47,1 % (Pom+Btz+Dex) 3. nebo 4. stupně]. Neutropenie vedla k ukončení podávání pomalidomidu u 0,7 % všech pacientů a byla zřídka závažná.

Febrilní neuropatie byla hlášena u 3,2 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a 6,7 % (Pom+Dex) pacientů a u 1,8 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a 4,0 % (Pom+Dex) pacientů měla závažný charakter (viz body 4.2 a 4.4).

Trombocytopenie se vyskytla u 39,9 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a u 27,0 % (Pom+Dex) pacientů. Trombocytopenie byla 3. nebo 4. stupně u 28,1 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a u 20,7 % (Pom+Dex) pacientů, vedla k ukončení léčby pomalidomidem u 0,7 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a u 0,7 % (Pom+Dex) pacientů a měla závažný charakter u 0,7 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a u 1,7 %

(Pom+Dex) pacientů (viz body 4.2 a 4.4).

Neutropenie a trombocytopenie se častěji objevovaly během prvních 2 cyklů léčby pomalidomidem jak v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem, tak v kombinaci s dexamethasonem.

Infekce

Infekce byla nejčastější nehematologickou toxicitou.

Infekce se vyskytla u 83,1 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a u 55,0 % (Pom+Dex) pacientů [u 34,9 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a u 24,0 % (Pom+Dex) pacientů stupně 3 nebo 4]. Nejčastěji se vyskytujícími infekcemi byly infekce horních cest dýchacích a pneumonie. Fatální infekce (stupně 5) se vyskytly u 4,0 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a u 2,7 % (Pom+Dex) pacientů. Infekce vedly k ukončení léčby pomalidomidem u 3,6 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a u 2,0 % (Pom+Dex) pacientů.

Tromboembolické příhody

Pro všechny pacienty v klinických hodnoceních bylo povinné profylaktické podávání kyseliny acetylsalicylové (a dalších antikoagulancií u pacientů s vysokým rizikem). Doporučuje se antikoagulační léčba, pokud není kontraindikována (viz bod 4.4).

Žilní tromboembolické příhody (*Venous Thromboembolic Events*, VTE) se vyskytly u 12,2 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a u 3,3 % (Pom+Dex) pacientů [u 5,8 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a u 1,3 % (Pom+Dex) pacientů 3. nebo 4. stupně]. VTE byla hlášena jako závažná u 4,7 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a u 1,7 % (Pom+Dex) pacientů. Nebyly hlášeny žádné fatální reakce. VTE byla spojena s ukončením léčby pomalidomidem až u 2,2 % (Pom+Btz+Dex) pacientů.

Periferní neuropatie – pomalidomid v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

Pacienti s probíhající periferní neuropatií ≥ 2 . stupně s bolestí v průběhu 14 dní před randomizací byli z klinických hodnocení vyloučeni. Periferní neuropatie se vyskytla u 55,4 % pacientů (u 10,8 % 3. stupně, u 0,7 % 4. stupně). Míra výskytu upravená na expozici byla mezi léčebnými rameny srovnatelná. Přibližně 30 % pacientů, u nichž se periferní neuropatie vyskytla, mělo v anamnéze neuropatii na počátku klinického hodnocení. Periferní neuropatie vedla k ukončení léčby bortezomibem přibližně u 14,4 % pacientů, léčby pomalidomidem u 1,8 % pacientů a léčba dexamethasonem u 1,8 % pacientů léčených kombinací Pom+Btz+Dex a u 8,9 % pacientů léčených kombinací Btz+Dex.

Periferní neuropatie – pomalidomid v kombinaci s dexamethasonem

Pacienti s probíhající periferní neuropatií ≥ 2 . stupně byli z klinických hodnocení vyloučeni. Periferní neuropatie se vyskytla u 12,3 % pacientů (u 1,0 % 3. nebo 4. stupně). Žádný z případů periferní neuropatie nebyl hlášen jako závažný a u 0,3 % pacientů vedla periferní neuropatie k ukončení léčby (viz bod 4.4).

Krvácení

Při léčbě pomalidomidem byly zejména u pacientů s rizikovými faktory, např. se souběžně podávanými léčivými přípravky, které zvyšují náchylnost ke krvácení, hlášeny hemoragické poruchy. Hemoragické příhody zahrnovaly epistaxi, intrakraniální krvácení a gastrointestinální krvácení.

Alergické reakce a závažné kožní reakce

Při používání pomalidomidu byly hlášeny případy angioedému, anafylaktické reakce a závažných kožních reakcí včetně SJS, TEN a DRESS syndromu. Pacientům s těžkou vyrážkou spojenou s léčbou lenalidomidem nebo thalidomidem v anamnéze se nesmí pomalidomid podávat (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky hlášené u pediatrických pacientů (ve věku 4 až 18 let) s rekurentními nebo progresivními nádory mozku byly konzistentní se známým bezpečnostním profilem pomalidomidu u dospělých pacientů (viz bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Při hodnocení pomalidomidu v dávkách 50 mg podávaných v jediné dávce zdravým dobrovolníkům nebyly hlášeny závažné nežádoucí účinky v důsledku předávkování. Při opakovaném podávání dávek až 10 mg jednou denně pacientům s mnohočetným myelomem nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí reakce v důsledku předávkování. Toxicitou limitující dávkou byla myelosuprese. Studie zjistily, že pomalidomid lze odstranit hemodialýzou.

V případě předávkování se doporučuje poskytnutí symptomatické péče.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, jiná imunosupresiva. ATC kód: L04AX06

Mechanismus účinku

Pomalidomid má přímý tumoricidní účinek na myelomové buňky, imunomodulační účinky a inhibuje podporu stromálních buněk pro růst nádorových buněk mnohočetného myelomu. Konkrétně pomalidomid inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu hematopoetických nádorových buněk. Pomalidomid rovněž inhibuje proliferaci buněčných linií mnohočetného myelomu rezistentních vůči lenalidomidu a v kombinaci s dexamethasonem působí na buněčné linie citlivé i rezistentní na lenalidomid, v nichž indukuje apoptózu nádorových buněk. Pomalidomid zvyšuje imunitu zprostředkovanou T buňkami a NK buňkami (*Natural Killer* buňkami) a inhibuje tvorbu prozánětlivých cytokinů (např. TNF- α a IL-6) monocytů. Pomalidomid také inhibuje angiogenezi blokováním migrace a adheze endotelových buněk.

Pomalidomid se váže přímo na protein cereblon (CRBN). Ten je součástí komplexu ligázy E3, který obsahuje protein DDB1 (*DNA Damage-Binding Protein 1*) rozpoznávající poškozenou deoxyribonukleovou kyselinu (DNA), CUL4 (*Cullin 4*) a Roc1 (*Regulator of Cullins-1*), a dokáže inhibovat autoubikvitinaci CRBN v rámci komplexu. E3 ubikvitin ligázy jsou zodpovědné za polyubikvitinaci různých substrátových proteinů, čímž lze částečně vysvětlit pleiotropní účinek v buňkách pozorovaný při léčbě pomalidomidem.

Substrátové proteiny Aiolos a Ikaros se za přítomnosti pomalidomidu *in vitro* stávají cílem ubikvitinace a následné degradace, která vede k přímým cytotoxickým a imunomodulačním účinkům. *In vivo* vedla léčba pomalidomidem ke snížení hladin proteinu Ikaros u pacientů s relabujícím, vůči lenalidomidu refrakterním mnohočetným myelomem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pomalidomid v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

Účinnost a bezpečnost pomalidomidu v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem v nízkých dávkách (Pom+Btz+LD-Dex) byly srovnávány s bortezomibem a dexamethasonem v nízkých dávkách (Btz+LD-Dex) v multicentrickém, randomizovaném, nezaslepeném klinickém hodnocení fáze 3 (CC-4047-MM-007) u již léčených dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali nejméně jeden předchozí léčebný režim, zahrnující lenalidomid, a u nichž po poslední léčbě došlo k progresi onemocnění. Do klinického hodnocení bylo zařazeno a randomizováno celkem 559 pacientů: 281 pacientů do skupiny Pom+Btz+LD-Dex a 278 pacientů do skupiny Btz+LD-Dex.

Celkem 54 % pacientů byli muži, s mediánem věku v celkové populaci 68 let (min. 27 let, max. 89 let). Přibližně 70 % pacientů bylo refrakterních vůči lenalidomidu (71,2 % ve skupině Pom+Btz+LD-Dex; 68,7 % ve skupině Btz+LD-Dex). Přibližně 40 % pacientů bylo v 1. relapsu a přibližně 73 % pacientům byl při předchozí léčbě podáván bortezomib.

Pacientům v ramenu Pom+Btz+LD-Dex byl podáván pomalidomid v dávce 4 mg perorálně 1. až 14. den každého 21denního cyklu. Bortezomib (1,3 mg/m²/dávka) byl pacientům podáván v obou ramenech klinického hodnocení 1., 4., 8. a 11. den 21denního cyklu v průběhu 1. až 8. cyklu a v 1. a 8. den 21denního cyklu v průběhu 9. cyklu a následujících cyklech. Dexamethason v nízkých dávkách (20 mg/den [věk ≤ 75 let] nebo 10 mg/den [věk > 75 let]) byl podáván pacientům v obou ramenech 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. den 21denního cyklu v průběhu 1. až 8. cyklu a 1., 2., 8. a 9. den každého následujícího 21denního cyklu od 9. cyklu dál. Dávky se snižovaly a léčba se dočasně přerušovala nebo pozastavovala za účelem zvládnutí toxicity podle potřeby (viz bod 4.2).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla doba přežití bez progresu (*Progression-Free Survival*, PFS) posuzovaná nezávislou komisí pro hodnocení odpovědi IRAC (*Independent Response Adjudication Committee*) podle kritérií IMWG (*International Myeloma Working Group* – Mezinárodní pracovní skupina zabývající se mnohočetným myelomem) v ITT populaci (populaci se záměrem léčit, *Intent-to-Treat*, ITT). Po mediánu doby následného sledování v délce 15,9 měsíců činil medián doby PFS ve skupině Pom+Btz+LD-Dex 11,20 měsíců (95% CI: 9,66–13,73). Ve skupině Btz+LD-Dex činil medián doby PFS 7,1 měsíců (95% CI: 5,88–8,48).

Přehled všech celkových údajů týkajících se účinnosti je uveden v tabulce 8. Datum ukončení sběru údajů je 26. října 2017. Kaplanova-Meierova křivka parametru PFS v ITT populaci je znázorněna na obrázku 1.

Tabulka 8. Přehled celkových údajů týkajících se účinnosti

	Pom+Btz+LD-Dex (n = 281)	Btz+LD-Dex (n = 278)
PFS (měsíce)		
Medián ^a doby (95% CI) ^b	11,20 (9,66–13,73)	7,10 (5,88–8,48)
HR ^c (95% CI), p-hodnota ^d	0,61 (0,49–0,77); < 0,0001	
ORR, n (%)	82,2 %	50,0 %
sCR	9 (3,2)	2 (0,7)
CR	35 (12,5)	9 (3,2)
VGPR	104 (37,0)	40 (14,4)
PR	83 (29,5)	88 (31,7)
OR (95% CI) ^e , p-hodnota ^f	5,02 (3,35–7,52); < 0,001	
DoR (měsíce)		
Medián ^a doby (95% CI) ^b	13,7 (10,94–18,10)	10,94 (8,11–14,78)
HR ^c (95% CI)	0,76 (0,56–1,02)	

Btz = bortezomib; CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní odpověď (*Complete Response*); DoR = doba trvání odpovědi (*Duration of Response*); HR = poměr rizik (*Hazard Ratio*); LD-Dex = dexamethason v nízkých dávkách (*Low-Dose Dexamethason*); OR = poměr šancí (*Odds Ratio*); ORR = celková míra odpovědi (*Overall Response Rate*); PFS = doba přežití bez progresu (*Progression-Free Survival*); POM = pomalidomid; PR = parciální odpověď (*Partial Response*); sCR = striktně kompletní odpověď (*stringent Complete Response*); VGPR = velmi dobrá parciální odpověď (*Very Good Partial Response*).

^a Medián podle Kaplanova-Meierova odhadu.

^b 95% interval spolehlivosti mediánu.

^c Vychází z Coxova modelu proporcionálních rizik.

^d p-hodnota vychází ze stratifikovaného log-rank testu.

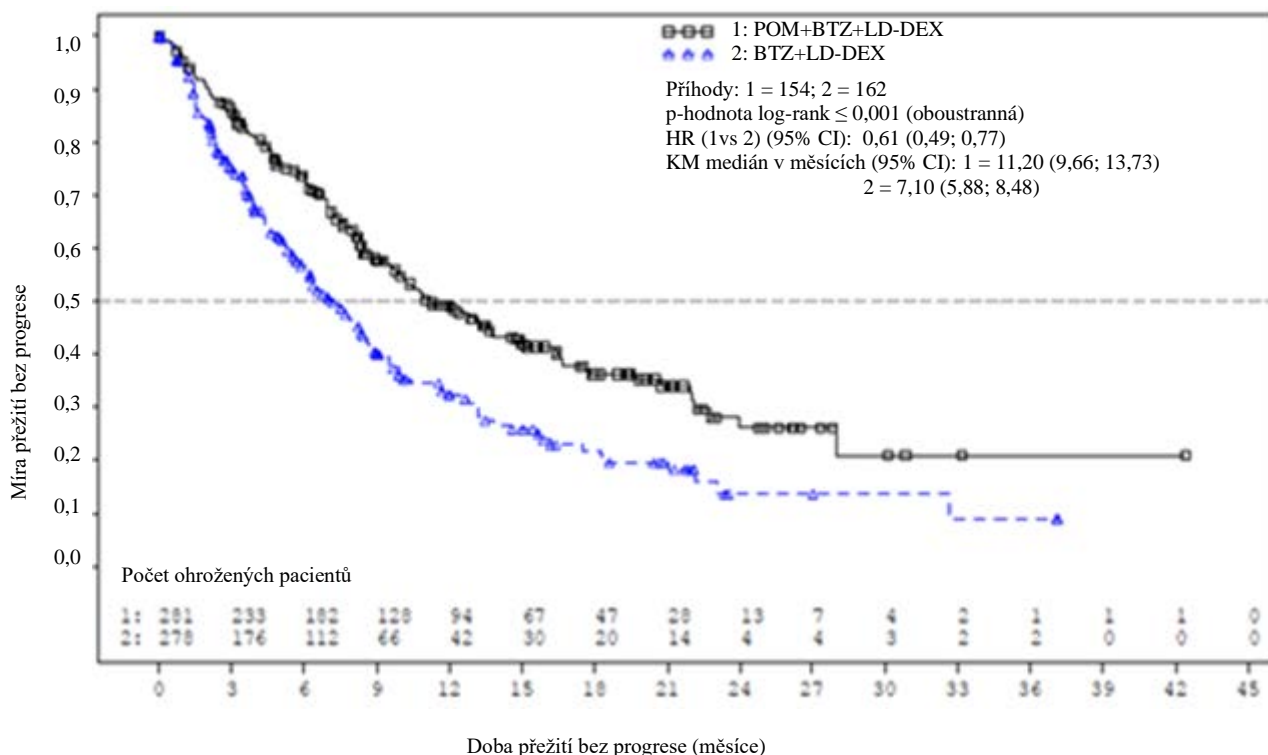
^e Poměr šancí je pro Pom+Btz+LD-Dex: Btz+LD-Dex

^f p-hodnota vychází z CMH testu stratifikovaného podle věku (≤ 75 let vs. > 75 let), předchozích antimyelomových režimů (1 vs. > 1) a beta-2 mikroglobulinu při screeningu (< 3,5 mg/l vs. ≥ 3,5 mg/l; ≤ 5,5 mg/l vs. > 5,5 mg/l).

Medián doby léčby byl 8,8 měsíců (12 léčebných cyklů) v ramenu Pom+Btz+LD-Dex a 4,9 měsíců (7 léčebných cyklů) v ramenu Btz+LD-Dex.

Prodloužení PFS bylo výraznější u pacientů, kteří byli dříve léčeni pouze jednou linií léčby. U pacientů, jimž byla podána 1 linie předchozí antimyelomové léčby, byl v ramenu Pom+Btz+LD-Dex medián doby PFS 20,73 měsíců (95% CI: 15,11–27,99) a v ramenu Btz+LD-Dex 11,63 měsíců (95% CI: 7,52–15,74). Při léčbě Pom+Btz+LD-Dex bylo pozorováno 46% snížení rizika (HR = 0,54; 95% CI: 0,36–0,82).

Obrázek 1. Doba přežití bez progresse dle hodnocení odpovědi komisí IRAC podle kritérií IMWG (stratifikovaný log-rank test) (ITT populace)



Datum ukončení sběru údajů: 26. října 2017

Podle finální analýzy celkového přežití (OS) při ukončení sběru údajů 13. května 2022 (medián doby následného sledování 64,5 měsíce) byl medián OS na základě odhadů dle Kaplan-Meiera 35,6 měsíce pro rameno Pom+Btz+LD-Dex a 31,6 měsíce pro rameno Btz+LD-Dex; HR = 0,94, 95% CI: -0,77–1,15; s celkovou mírou příhod 70,0 %. Analýza OS nebyla upravena s ohledem na následné obdržené léčby.

Pomalidomid v kombinaci s dexamethasonem

Účinnost a bezpečnost pomalidomidu v kombinaci s dexamethasonem byla hodnocena v multicentrickém, randomizovaném, nezaslepeném klinickém hodnocení fáze 3 (CC-4047-MM-03), v němž byla léčba pomalidomidem v kombinaci s nízkými dávkami dexamethasonu (Pom+LD-Dex) porovnávána s vysokými dávkami dexamethasonu samotného (HD-Dex). Do klinického hodnocení byli zařazeni dříve léčeni dospělí pacienti s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali nejméně dva předchozí léčebné režimy, včetně lenalidomidu i bortezomibu, a u nichž při poslední léčbě došlo k progresi onemocnění. Do klinického hodnocení bylo zařazeno celkem 455 pacientů: 302 pacientů v ramenu Pom+LD-Dex a 153 pacientů v ramenu HD-Dex. Většina pacientů byla mužského pohlaví (59 %) a bělošit (79 %); medián věku v celkové populaci činil 64 let (min. 35 let, max. 87 let).

Pacientům ve skupině Pom+LD-Dex byl podáván pomalidomid 4 mg perorálně 1.–21. den každého 28denního cyklu. LD-Dex (40 mg) byl podáván jednou denně 1., 8., 15. a 22. den 28denního cyklu. Ve skupině HD-Dex byl dexamethason (40 mg) podáván jednou denně 1.–4., 9.–12. a 17.–20. den

každého 28denního cyklu. Pacienti ve věku > 75 let zahajovali léčbu 20 mg dexamethasonu. Léčba pacientů pokračovala až do progresu onemocnění.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla doba přežití bez progresu podle kritérií IMWG. V ITT populaci (populaci se záměrem léčit) byl medián doby PFS po přezkoumání komisí IRAC na základě kritérií IMWG 15,7 týdne (95% CI: 13,0–20,1) v ramenu Pom+LD-Dex, odhadovaná 26týdenní míra přežití bez příhody byla 35,99 % (\pm 3,46 %). V ramenu HD-Dex byl medián doby PFS 8,0 týdne (95% CI: 7,0–9,0) a odhadovaná 26týdenní míra přežití bez příhody byla 12,15 % (\pm 3,63 %).

Parametr PFS byl hodnocen v několika relevantních podskupinách: podle pohlaví, rasy, stavu ECOG, stratifikačních faktorů (věk, populace s onemocněním, předchozí léčby myelomu [2, > 2]), vybrané prognosticky významné parametry (vstupní hladina beta-2 mikroglobulinu, vstupní hladiny albuminu, vstupní porucha funkce ledvin a cytogenetické riziko) a expozice a refrakternosti k předchozím léčbám myelomu. Bez ohledu na hodnocené podskupiny byla hodnota PFS obecně konzistentní s hodnotami pozorovanými v ITT populaci v obou léčebných skupinách.

PFS v ITT populaci je shrnuto v tabulce 9. Kaplanova-Meierova křivka parametru PFS v ITT populaci je znázorněna na obrázku 2.

Tabulka 9. Doba přežití bez progresu dle hodnocení komisí IRAC na základě kritérií IMWG (stratifikovaný test log-rank) (ITT populace)

	Pom+LD-Dex (n = 302)	HD-Dex (n = 153)
Přežití bez progresu (PFS), n	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzorováno, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Progrese/úmrť, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Doba přežití bez progresu (týdny)		
Medián ^a	15,7	8,0
Oboustranný 95% CI ^b	[13,0–20,1]	[7,0–9,0]
Poměr rizik (Pom+LD-Dex: HD-Dex) oboustranný 95% CI ^c	0,45 [0,35–0,59]	
p-hodnota oboustranného log-rank testu ^d	< 0,001	

Poznámka: CI = interval spolehlivosti; IRAC = Nezávislá revizní a posudková komise (*Independent Review Adjudication Committee*); NE = nelze určit.

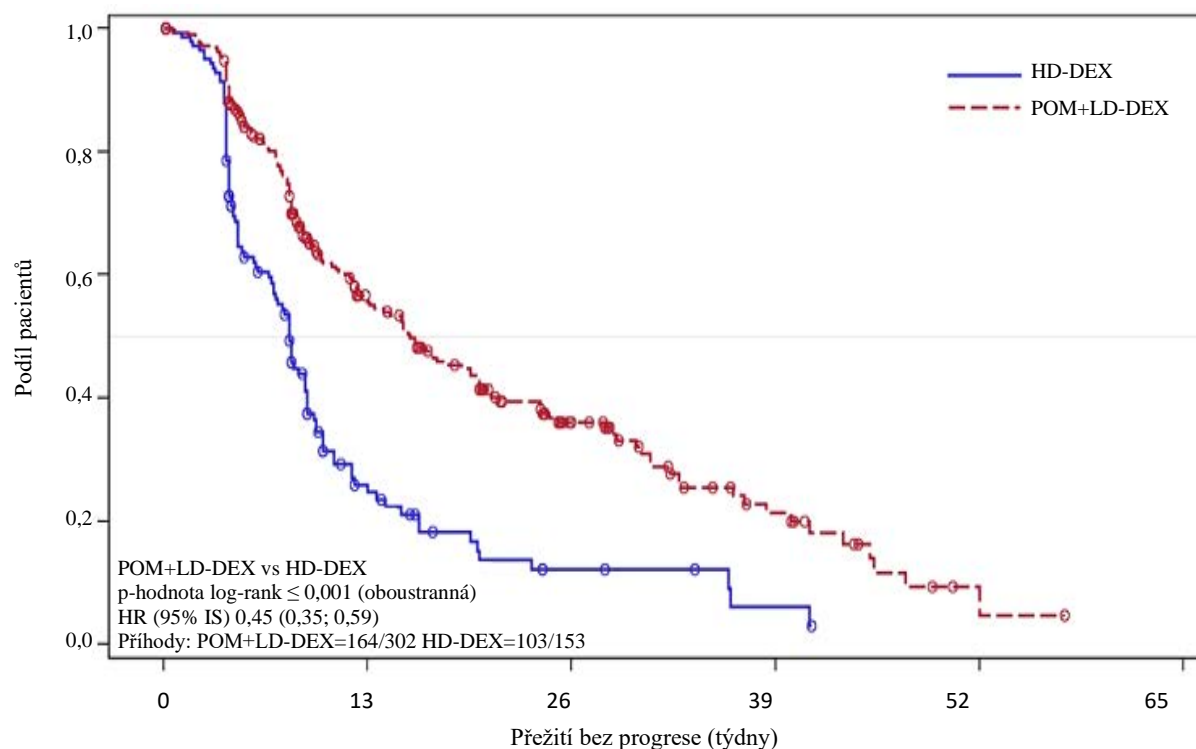
^a Medián podle Kaplanova-Meierova odhadu.

^b 95% interval spolehlivosti mediánu doby přežití bez progresu.

^c Vychází z Coxova modelu proporcionálních rizik porovnávacího funkce rizik spojené s léčebnými skupinami, stratifikovaných podle věku (\leq 75 let vs. $>$ 75 let), populace s onemocněním (refrakterní jak k lenalidomidu, tak i bortezomibu vs. bez refrakternosti k oběma léčivým látkám) a počtu předchozích léčeb myelomu (= 2 vs. $>$ 2).

^d p-hodnota vychází ze stratifikovaného log-rank testu se stejnými stratifikačními faktory jako u výše uvedeného Coxova modelu. Datum ukončení sběru údajů: 7. září 2012.

Obrázek 2. Přežití bez progresu dle hodnocení odpovědi komisí IRAC podle kritériíIMWG (stratifikovaný log-rank test) (ITT populace)



Datum ukončení sběru údajů: 7. září 2012

Hlavním sekundárním cílovým parametrem klinického hodnocení bylo celkové přežití. Celkem 226 (74,8 %) pacientů ve skupině Pom+LD-Dex a 95 (62,1 %) pacientů ve skupině HD-Dex bylo naživo ke dni ukončení sběru údajů (7. září 2012). Mediánu OS podle Kaplanova-Meierova odhadu nebylo ve skupině Pom+LD-Dex dosaženo, lze však očekávat, že bude činit nejméně 48 týdnů, což je spodní hranice 95% CI. Medián OS ve skupině HD-Dex činil 34 týdnů (95% CI: 23,4–39,9). Míra 1letého přežití bez příhody byla 52,6 % (\pm 5,72 %) ve skupině Pom+LD-Dex a 28,4 % (\pm 7,51 %) ve skupině HD-Dex. Rozdíl v OS mezi oběma léčebnými skupinami byl statisticky významný ($p < 0,001$).

Výsledky celkového přežití v ITT populaci jsou shrnuty v tabulce 10. Kaplanova-Meierova křivka OS v populaci ITT je znázorněna na obrázku 3.

Na základě výsledků v rámci cílových parametrů PFS a OS doporučila komise pro sledování údajů, která byla pro toto klinické hodnocení ustavena, klinické hodnocení dokončit a pacienty ve skupině HD-Dex převést do skupiny Pom+LD-Dex.

Tabulka 10. Celkové přežití: ITT populace

	Statistika	Pom+LD-Dex (n = 302)	HD-Dex (n = 153)
	n	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzorováno	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Zemřelo	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Doba přežití (týdny)	Medián ^a	NE	34,0
	Oboustranný 95% CI ^b	[48,1–NE]	[23,4–39,9]
Poměr rizik (Pom+LD-Dex: HD-Dex) [oboustranný 95% CI ^c]		0,53[0,37–0,74]	
p-hodnota oboustranného log-rank testu ^d		< 0,001	

Poznámka: CI = interval spolehlivosti; NE = nelze odhadnout.

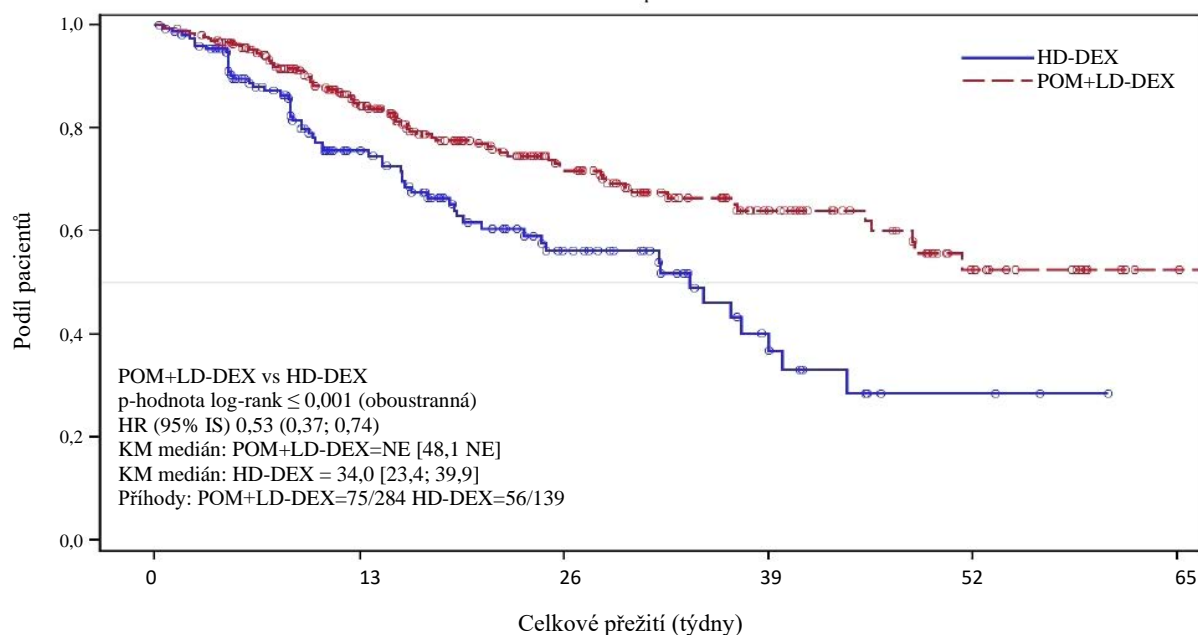
^a Medián na základě Kaplanova-Meierova odhadu.

^b 95% interval spolehlivosti mediánu doby celkového přežití.

^c Vychází z Coxova modelu proporcionálních rizik porovnávacího rizikové funkce spojené s léčebnými skupinami.

^d p-hodnota vychází z nestratifikovaného log-rank testu. Datum ukončení sběru údajů: 7. září 2012

Obrázek 3. Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití (ITT populace)



Údaje ke dni: 7. září 2012

Pediatrická populace

V otevřeném klinickém hodnocení fáze 1 s jedním ramenem a eskalací dávky byla maximální tolerovaná dávka (MTD) a/nebo doporučená dávka pomalidomidu pro fázi 2 (RP2D) u pediatrických pacientů stanovena na 2,6 mg/m²/den podávaná perorálně 1. den až 21. den opakovaného 28denního cyklu.

Účinnost nebyla prokázána v multicentrickém, nezaslepeném klinickém hodnocení fáze 2 s paralelními skupinami provedeném u 52 pediatrických pacientů léčených pomalidomidem ve věku 4 až 18 let s rekurentním nebo progresivním high-grade gliomem, meduloblastomem, ependymomem nebo difuzním intrinsickým pontinním gliomem (DIPG) s primárním umístěním v centrálním nervovém systému (CNS).

V klinickém hodnocení fáze 2 bylo u dvou pacientů ve skupině s high-grade gliomem (n = 19) dosaženo odpovědi definované v protokolu; u jednoho z těchto pacientů bylo dosaženo částečné odpovědi (PR) a druhého pacienta bylo dosaženo dlouhodobě stabilního onemocnění (SD), což mělo za následek míru objektivní odpovědi (OR) a dlouhodobého SD 10,5 % (95% CI: 1,3–33,1).

U jednoho pacienta ve skupině s ependymomem (n = 9) bylo dosaženo dlouhodobého SD, což mělo za následek míru OR a dlouhodobého SD 11,1 % (95% CI: 0,3–48,2). U žádného z hodnotitelných pacientů ve skupině s difuzním intrinsickým pontinním gliomem (DIPG) (n = 9) ani ve skupině s meduloblastomem (n = 9) nebyly pozorována žádná potvrzená OR nebo dlouhodobého SD. V žádné ze 4 paralelních skupin hodnocených v tomto klinickém hodnocení fáze 2 nebyl splněn primární cílový parametr míry objektivní odpovědi nebo dlouhodobého stabilního onemocnění.

Celkový bezpečnostní profil pomalidomidu u pediatrických pacientů odpovídal známému bezpečnostnímu profilu u dospělých. Farmakokinetické (PK) parametry byly hodnoceny v integrované FK analýze klinických hodnocení fáze 1 a fáze 2 a bylo zjištěno, že nemají žádné významné rozdíly v porovnání s těmi, které byly pozorovány u dospělých pacientů (viz bod 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Pomalidomid dosahuje maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) za 2 až 3 hodiny a po perorálním

podání jediné dávky je absorbováno nejméně 73 %. Systémová expozice (AUC) pomalidomidu se zvyšuje přibližně lineárně a úměrně dávce. Po podání několika dávek má pomalidomid akumulační poměr 27 až 31 % AUC.

Při souběžném podávání stravy s vysokým obsahem tuku a vysoce kalorické stravy dochází ke zpomalení absorpce a snížení průměrné plazmatické C_{max} přibližně o 27 %, ale účinek na celkový rozsah absorpce je s 8% poklesem průměrné AUC minimální. Pomalidomid lze tedy podávat bez ohledu na příjem potravy.

Distribuce

Průměrný zdánlivý distribuční objem (Vd/F) pomalidomidu je 62–138 l v ustáleném stavu. Pomalidomid je distribuován do spermatu zdravých jedinců v množství přibližně 67 % plazmatické koncentrace 4 hodiny po podání dávky (přibližně T_{max}) po 4 dnech podávání 2 mg jednou denně. Vazba enantiomerů pomalidomidu na lidské plazmatické bílkoviny *in vitro* je v rozmezí 12 % až 44 % a není závislá na koncentraci.

Biotransformace

Pomalidomid je hlavní cirkulující složkou (přibližně 70 % plazmatické radioaktivity) *in vivo* u zdravých jedinců, jimž byla podána jediná perorální dávka [^{14}C]-pomalidomidu (2 mg). V plazmě nebyly zjištěny žádné metabolity v množství > 10 % vzhledem k základní nebo celkové radioaktivitě.

Převládající metabolickou cestou eliminace radioaktivity jsou hydroxylace s následnou glukuronidací nebo hydrolyza. *In vitro* bylo zjištěno, že CYP1A2 a CYP3A4 jsou primárními enzymy, které se podílejí na CYP-zprostředkované hydroxylaci pomalidomidu, k níž v menší míře také přispívají CYP2C19 a CYP2D6. Pomalidomid je rovněž substrátem P-glykoproteinu *in vitro*. Souběžné podávání pomalidomidu s ketokonazolem, silným inhibitorem CYP3A4/5 a P-glykoproteinu, nebo karbamazepinem, silným induktorem CYP3A4/5, nemělo žádný klinicky relevantní účinek na expozici pomalidomidu. Souběžné podávání pomalidomidu s fluvoxaminem, silným inhibitorem CYP1A2, za přítomnosti ketokonazolu zvýšilo průměrnou expozici pomalidomidu o 107 % při 90% intervalu spolehlivosti [91–124 %] v porovnání s kombinací pomalidomidu a ketokonazolu. Ve druhé studii, která hodnotila příspěvek samotného inhibitoru CYP1A2 ke změnám metabolismu, zvýšilo souběžné podávání samotného fluvoxaminu s pomalidomidem průměrnou expozici pomalidomidu o 125 % při 90% intervalu spolehlivosti [98–157 %] v porovnání se samotným pomalidomidem. Jestliže jsou s pomalidomidem souběžně podávány silné inhibitory CYP1A2 (např. ciprofloxacin, enoxacin a fluvoxamin), snižte dávku pomalidomidu na 50 %. Podávání pomalidomidu u kuřáků nemělo klinicky relevantní účinek na expozici pomalidomidu v porovnání s expozicí pomalidomidu pozorovanou u nekuřáků, ačkoli je známo, že kouření tabáku indukuje izoformu CYP1A2.

Dle údajů *in vitro* pomalidomid není inhibitorem ani induktorem izoenzymů cytochromu P450 a neinhibuje žádné transportéry léčiv, které byly hodnoceny. Klinicky relevantní interakce se při souběžném podávání pomalidomidu a substrátů těchto cest neočekávají.

Eliminace

Pomalidomid je vylučován s mediánem plazmatického poločasu přibližně 9,5 hodiny u zdravých jedinců a přibližně 7,5 hodiny u pacientů s mnohočetným myelomem. Pomalidomid má průměrnou celkovou tělesnou clearance (Cl/F) přibližně 7–10 l/h.

Po jediném perorálním podání [^{14}C]-pomalidomidu (2 mg) zdravým jedincům bylo přibližně 73 % radioaktivní dávky vyloučeno močí a 15 % stolicí, s přibližně 2 %, resp. 8 % podaného radioaktivního uhlíku vyloučenými ve formě pomalidomidu v moči a stolicí.

Pomalidomid je ve značné míře metabolizován dříve, než dojde k vyloučení, s výslednými metabolity vylučovanými primárně v moči. Tři převládající metabolity v moči (tvořené prostřednictvím hydrolyzy nebo hydroxylace s následnou glukuronidací) odpovídají za přibližně 23 %, 17 % a 12 %

dávky v moči. Metabolity závislé na CYP odpovídají přibližně za 43 % celkové vyloučené radioaktivity, zatímco hydrolytické metabolity nezávislé na CYP odpovídají za 25 % vyloučené radioaktivity a vyloučení nezměněného pomalidomidu odpovídalo za 10 % (2 % v moči a 8 % ve stolici) vyloučené radioaktivity.

Populační farmakokinetika (FK)

Na základě populačních FK analýz za použití dvoukompartimentového modelu byla u zdravých subjektů a pacientů s mnohočetným myelomem pozorována srovnatelná zdánlivá clearance (Cl/F) a zdánlivý centrální distribuční objem (V_2/F). V periferních tkáních byl pomalidomid přednostně vstřebán nádory se zdánlivou periferní distribuční clearance (Q/F) 3,7krát vyšší než u zdravých jedinců a zdánlivým distribučním objemem (V_3/F) 8krát vyšším než u zdravých jedinců.

Pediatrická populace

Po jednorázové perorální dávce pomalidomidu u dětí a mladých dospělých s rekurentním nebo progresivním primárním nádorem mozku byl medián T_{max} 2 až 4 hodiny po podání dávky a odpovídal hodnotám geometrického průměru C_{max} (CV%) 74,8 (59,4 %), 79,2 (51,7 %) a 104 (18,3 %) ng/ml při hladinách dávky 1,9 mg/m², 2,6 mg/m² a 3,4 mg/m². Hodnoty AUC_{0-24} a AUC_{0-inf} vykazovaly podobné tendence s celkovou expozicí v rozmezí přibližně 700 až 800 h×ng/ml při nižších 2 dávkách a přibližně 1 200 h×ng/ml při vysoké dávce. Odhady poločasu rozpadu byly v rozmezí přibližně 5 až 7 hodin. U MTD nebyly žádné jednoznačné tendence, které bylo možné přičíst stratifikaci podle věku a užívání steroidů.

Celkově údaje naznačují, že hodnota AUC se zvýšila téměř úměrně ke zvýšení dávky pomalidomidu, zatímco zvýšení hodnoty C_{max} bylo obecně menší než proporcionální.

Farmakokinetika pomalidomidu po perorálním podání byla stanovena u dávek 1,9 mg/m²/den až 3,4 mg/m²/den u 70 pacientů ve věku od 4 do 20 let v integrované analýze klinického hodnocení fáze 1 a fáze 2 u rekurentních nebo progresivních mozkových nádorů u dětí. Profily koncentrace pomalidomidu v závislosti na čase byly adekvátně popsány pomocí jednodokompartimentového FK modelu s absorpcí a eliminací prvního řádu. Pomalidomid vykazoval lineární a časově neměnnou FK se střední variabilitou. Byly zjištěny následující typické hodnoty pro pomalidomid: Cl/F (3,94 l/h), V_c/F (43,0 l), K_a (1,45 h⁻¹) a času prodlevy (0,454 h). Terminální eliminační poločas pomalidomidu byl 7,3 hodiny. Na FK pomalidomidu neměla kromě plochy povrchu těla (BSA) vliv žádná z testovaných kovariát, včetně věku a pohlaví. Přestože byl BSA identifikován jako statisticky významná kovariáta Cl/F a V_c/F pomalidomidu, dopad BSA na parametry expozice nebyl považován za klinicky relevantní.

Obecně neexistuje žádný významný rozdíl mezi FK pomalidomidu u pediatrických a dospělých pacientů.

Starší pacienti

Na základě populačních farmakokinetických analýz u zdravých jedinců a u pacientů s mnohočetným myelomem nebyl pozorován významný vliv věku (19–83 let) na perorální clearance pomalidomidu. V klinických hodnoceních nebyla u starších pacientů (> 65 let) vystavených pomalidomidu vyžadována žádná úprava dávky (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

V populačních farmakokinetických analýzách bylo prokázáno, že farmakokinetické parametry pomalidomidu nejsou výrazně ovlivněny u pacientů s poruchou funkce ledvin (definovanou pomocí clearance kreatininu nebo odhadu glomerulární filtrace [*Estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR]) v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin ($Cl_{cr} \geq 60$ ml/min). Průměrná normalizovaná AUC expozice pomalidomidu byla 98,2 % při 90% intervalu spolehlivosti [77,4–120,6 %] u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR \geq 30$ až ≤ 45 ml/min/1,73 m²) v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Průměrná normalizovaná AUC expozice pomalidomidu byla 100,2 % při 90% intervalu spolehlivosti [79,7–127,0 %] u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, jejichž stav

nevyžadoval dialýzu ($Cl_{cr} < 30$ nebo $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²), v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Průměrná normalizovaná AUC expozice pomalidomidu se zvýšila o 35,8 % při 90% intervalu spolehlivosti [7,5–70,0 %] u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, jejichž stav vyžadoval dialýzu ($Cl_{cr} < 30$ ml/min vyžadující dialýzu), v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Průměrné změny expozice pomalidomidu v jednotlivých skupinách poruch funkce ledvin nejsou tak významné, aby bylo nutné upravovat dávku.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater (definovanou za použití kritérií podle Childa a Pugh) byly mírně změněné farmakokinetické parametry v porovnání se zdravými jedinci. Průměrná expozice pomalidomidu se zvýšila o 51 % při 90% intervalu spolehlivosti [9–110 %] u pacientů s lehkou poruchou funkce jater v porovnání se zdravými jedinci. Průměrná expozice pomalidomidu se zvýšila o 58 % při 90% intervalu spolehlivosti [13–119 %] u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater v porovnání se zdravými jedinci. Průměrná expozice pomalidomidu se zvýšila o 72 % při 90% intervalu spolehlivosti [24–138 %] u pacientů s těžkou poruchou funkce jater v porovnání se zdravými jedinci. Průměrná zvýšení expozice pomalidomidu v jednotlivých skupinách poruch funkce jater nejsou tak významná, aby bylo nutné upravovat harmonogram dávek nebo dávku (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity po opakovaném podávání

U potkanů bylo dlouhodobé podávání pomalidomidu v dávkách 50, 250 a 1 000 mg/kg/den po dobu 6 měsíců dobře snášeno. Žádné nepříznivé nálezy nebyly zaznamenány až do 1 000 mg/kg/den (175násobná expozice v porovnání s klinickou dávkou 4 mg).

Pomalidomid byl hodnocen ve studiích s opakovanými dávkami podávanými opicím po dobu až 9 měsíců. V těchto studiích vykazovaly opice větší vnímavost k účinkům pomalidomidu než potkani. Primární toxicity pozorované u opic byly spojeny s hematopoetickými/lymforetikulárními systémy. V 9měsíční studii, v níž byly opicím podávány dávky 0,05; 0,1 a 1 mg/kg/den, byla u 6 zvířat pozorována morbidita a předčasná eutanazie při dávkách 1 mg/kg/den a tyto účinky byly připisovány imunosupresivním účinkům (stafylokokové infekce, snížené lymfocyty v periferní krvi, chronický zánět tlustého střeva, histologická lymfoidní deplece a hypocelularita kostní dřeně) při vysokých expozicích pomalidomidu (15násobná expozice v porovnání s klinickou dávkou 4 mg). Tyto imunosupresivní účinky vedly u 4 opic k předčasné eutanázii v důsledku špatného zdravotního stavu (vodnatá stolice, nechůť k příjmu potravy, snížený příjem potravy a pokles tělesné hmotnosti). Histopatologické vyšetření těchto zvířat prokázalo chronický zánět tlustého střeva a vilózní atrofii tenkého střeva. Stafylokoková infekce byla pozorována u 4 opic, z nichž 3 zvířata odpověděla na antibiotickou léčbu a 1 zvíře uhynulo bez léčby. Nálezy odpovídající akutní meylloidní leukemii také vedly u 1 opice k předčasné eutanázii. Klinická pozorování a klinické patologické stavy a/nebo změny kostní dřeně pozorované u tohoto zvířete odpovídaly imunosupresi. Při dávce 1 mg/kg/den byla rovněž pozorována minimální nebo mírná proliferace žlučových cest a související zvýšení hladin ALP a GGT. Vyhodnocení zotavených zvířat prokázala, že všechny nálezy v souvislosti s léčbou byly reverzibilní po 8 týdnech vysazení dávky, vyjma proliferace intrahepatálních žlučových cest, která byla pozorována u 1 zvířete ve skupině užívající 1 mg/kg/den. Hladina bez jakýchkoli nežádoucích účinků (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) byla 0,1 mg/kg/den (0,5násobná expozice v porovnání s klinickou dávkou 4 mg).

Genotoxicita/kancerogenita

Pomalidomid nebyl mutagení v analýzách mutací na bakteriálních a savčích buňkách a neindukoval chromozomální aberace v lidských lymfocytech z periferní krve nebo tvorbu mikrojader v polychromatických erythrocytech v kostní dřeni potkanů, jimž byly podávány dávky až 2 000 mg/kg/den. Studie kancerogenity nebyly provedeny.

Fertilita a časný embryonální vývoj

Ve studiích fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů byl pomalidomid podáván samicím i samicím v dávkách 25, 250 a 1 000 mg/kg/den. Vyšetření dělohy 13. den gestace prokázalo snížení průměrného počtu životaschopných embryí a zvýšení postimplantační ztráty při všech dávkových hladinách. Hladina NOAEL pro tyto pozorované účinky byla tedy < 25 mg/kg/den (AUC_{24h} byla 39 960 ng×h/ml [nanogram×hodina/mililitr] při této nejnižší hodnocené dávce a poměr expozice byl 99násobný v porovnání s klinickou dávkou 4 mg). Při spáření samic léčených v této studii s neléčenými samicemi byly všechny parametry týkající se dělohy srovnatelné s kontrolní skupinou. Na základě těchto výsledků byly pozorované účinky připsány léčbě samic.

Embryofetální vývoj

Pomalidomid vykazoval teratogenní účinky jak u potkanů, tak i u králíků, pokud byl podáván v období hlavní organogeneze. V toxikologické studii embryofetálního vývoje u potkanů byly při všech dávkových hladinách (25, 250 a 1 000 mg/kg/den) pozorovány malformace v podobě nepřítomnosti močového měchýře, nepřítomnosti štítné žlázy a fúze a vychýlení bederních a hrudních obratlů (centrální a/nebo neurální oblouky).

V této studii nebyla pozorována žádná maternální toxicita. Hladina NOAEL pro maternální toxicitu byla tedy 1 000 mg/kg/den a hladina NOAEL pro vývojovou toxicitu byla < 25 mg/kg/den (AUC_{24h} byla 34 340 ng×h/ml 17. den gestace při této nejnižší hodnocené dávce a poměr expozice byl 85násobný v porovnání s klinickou dávkou 4 mg). Pomalidomid v dávkách 10 až 250 mg/kg u králíků způsoboval embryofetální vývojové malformace. Zvýšené srdeční anomálie byly pozorovány při všech dávkách, významný nárůst byl zaznamenán při dávce 250 mg/kg/den. Při dávkách 100 a 250 mg/kg/den byl pozorován mírný nárůst postimplantační ztráty a mírný pokles tělesné hmotnosti plodu. Fetální malformace při dávce 250 mg/kg/den zahrnovaly anomálie končetin (flexe a/nebo rotace předních a/nebo zadních končetin, nepřipojený nebo chybějící prst) a související malformace skeletu (neosifikovaný metakarp, vychýlená falanga nebo metakarp, chybějící prst, neosifikovaná falanga a krátká neosifikovaná nebo ohnutá tibia), středně těžkou dilataci laterální komory v mozku, abnormální umístění pravé subklaviální tepny, nepřítomnost středního plicního laloku, nízko posazené ledviny, změněnou morfologii jater, nekompletně nebo zcela neosifikovanou pánev, zvýšený průměr nadpočetných hrudních žeber a snížený průměr osifikovaných tarsů. Při dávkách 100 a 250 mg/kg/den bylo pozorováno mírné snížení maternálního přírůstku tělesné hmotnosti, významné snížení triacylglycerolů a významné snížení absolutních a relativních hmotností sleziny. Maternální hladina NOAEL byla 10 mg/kg/den a hladina NOAEL pro vývojovou toxicitu byla < 10 mg/kg/den (AUC_{24h} byla 418 ng×h/ml v 19. den gestace při této nejnižší hodnocené dávce, což je obdobná hodnota, jaká byla získána při klinické dávce 4 mg).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Mikrokrytalická celulóza
Maltodextrin
Natrium-stearyl-fumarát

Tobolka

Pomalidomide Zentiva 1 mg a 2 mg tvrdé tobolky

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Pomalidomide Zentiva 3 mg tvrdé tobolky

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Indigokarmín (E 132)

Pomalidomide Zentiva 4 mg tvrdé tobolky

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Indigokarmín (E 132)

Monohydrát sodné soli erythrosinu (E 127)

Potiskový inkoust

Šelak (E 904)

Oxid titaničitý (E 171)

Propylenglykol (E 1520)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC//Al blistry nebo perforované jednodávkové blistry.

Velikosti balení: 14×1 tvrdá tobolka, 21×1 tvrdá tobolka, 14 nebo 21 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tobolky se nesmí otvírat ani drtit. Pokud se prášek pomalidomidu dostane do kontaktu s kůží, je nutné kůži okamžitě a důkladně umýt mýdlem a vodou. Pokud se pomalidomid dostane do kontaktu se sliznicí, je nutné postižené místo důkladně opláchnout vodou.

Zdravotničtí pracovníci a pečovatelé musí při manipulaci s blistrem nebo tobolkou používat jednorázové rukavice. Aby se zabránilo expozici kůže, musí se rukavice poté opatrně sundat, umístit do uzavíratelného plastového polyethylenového pytle a zlikvidovat v souladu s místními požadavky. Ruce je poté nutné důkladně omýt mýdlem a vodou. Ženy, které jsou těhotné, nebo mají podezření, že by mohly být těhotné, nesmí s blistrem ani tobolkou manipulovat (viz bod 4.4).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Nepoužitý léčivý přípravek se musí na konci léčby vrátit lékárníkovi.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Pomalidomide Zentiva 1 mg tvrdé tobolky

EU/1/24/1830/001
EU/1/24/1830/002
EU/1/24/1830/003
EU/1/24/1830/004

Pomalidomide Zentiva 2 mg tvrdé tobolky

EU/1/24/1830/005
EU/1/24/1830/006
EU/1/24/1830/007
EU/1/24/1830/008

Pomalidomide Zentiva 3 mg tvrdé tobolky

EU/1/24/1830/009
EU/1/24/1830/010
EU/1/24/1830/011
EU/1/24/1830/012

Pomalidomide Zentiva 4 mg tvrdé tobolky

EU/1/24/1830/013
EU/1/24/1830/014
EU/1/24/1830/015
EU/1/24/1830/016

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Synthon Hispania S.L.
Calle De Castello 1
08830 Sant Boi de Llobregat
Španělsko

Synthon B.V.
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Nizozemsko

V tištěné příbalové informaci léčivého přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

1. Držitel rozhodnutí o registraci si musí nechat schválit konkrétní body systému kontrolovaného přístupu národní lékovou agenturou a musí takový systém celonárodně implementovat, aby zajistil že:
 - Před předepisováním (a pokud je to relevantní, po domluvě s národní lékovou agenturou, před výdejem) bude všem zdravotnickým pracovníkům, kteří budou předepisovat (a vydávat) pomalidomid, poskytnut edukační balíček pro zdravotnické pracovníky obsahující:
 - Edukační brožuru pro zdravotnické pracovníky

- Edukační brožury pro pacienty
 - Kartu pacienta
 - Formuláře obeznámení s riziky
 - Informaci o tom, kde lze nalézt nejnovější souhrn údajů o přípravku (SmPC)
2. Držitel rozhodnutí o registraci musí implementovat program prevence početí (PPP) v každém členském státě. Podrobnosti PPP musí být odsouhlaseny národní lékovou agenturou v každém členském státě a zavedeny před uvedením léčivého přípravku na trh.
 3. Držitel rozhodnutí o registraci se na konečném obsahu edukačního balíčku pro zdravotnické pracovníky dohodne s národní lékovou agenturou v každém členském státě před uvedením léčivého přípravku na trh a zajistí, že tyto materiály budou obsahovat klíčové prvky popsané níže.
 4. Držitel rozhodnutí o registraci se dohodne na zavedení systému kontrolovaného přístupu v každém členském státě.

Klíčové prvky, které budou zahrnuty

Edukační balíček pro zdravotnické pracovníky

Edukační balíček pro zdravotnické pracovníky bude obsahovat následující prvky:

Edukační brožura pro zdravotnické pracovníky

- Stručné informace o pomalidomidu
- Maximální délka předepsání léčby
 - 4 týdny u žen, které mohou otěhotnět
 - 12 týdnů u mužů a žen, které nemohou otěhotnět
- Nutnost vyhnout se expozici plodu z důvodu teratogenních účinků pomalidomidu u zvířat a očekávaných teratogenních účinků pomalidomidu u člověka
- Pokyny pro zdravotnické pracovníky a pečovatele týkající se manipulace s blistrem nebo tobolkou přípravku Pomalidomide Zentiva
- Povinnosti zdravotnických pracovníků, kteří mohou předepisovat nebo vydávat pomalidomid
 - Nutnost poskytnout pacientům úplné informace a poradenství
 - Pacient musí být způsobilý dodržovat požadavky pro bezpečné používání pomalidomidu
 - Povinnost poskytnout pacientům příslušnou edukační brožuru pro pacienta a kartu pacienta a/nebo obdobný nástroj
- Poradenství související s bezpečností týkající se všech pacientů
 - Popis a léčba trombocytopenie včetně četnosti výskytu v klinických studiích
 - Popis a léčba srdečního selhání
 - Národně specifické požadavky pro předepisování a výdej pomalidomidu
 - Informace o tom, že veškeré nepoužité tobolky mají být po skončení léčby navráceny do lékárny
 - Informace o tom, že během léčby (včetně období přerušování léčby) a po dobu nejméně 7 dní od ukončení léčby pomalidomidem nesmí pacient darovat krev
- Popis PPP a kategorizace pacientů na základě pohlaví a možnosti otěhotnění
 - Algoritmus pro implementaci PPP
 - Definice ženy, která může otěhotnět, a kroky, jež má předepisující lékař učinit, není-li si jistý ohledně schopnosti ženy otěhotnět
- Poradenství týkající se bezpečnosti pro ženy, které mohou otěhotnět
 - Nutnost vyhnout se expozici plodu
 - Popis PPP
 - Nutnost účinné antikoncepce (i u žen s amenoreou) včetně definice účinné antikoncepce
 - V případě nutnosti změnit nebo vysadit její dosavadní metodu antikoncepce má žena informovat:
 - Lékaře, který jí antikoncepci předepisuje, že užívá pomalidomid
 - Lékaře, který jí předepisuje pomalidomid, že změnila nebo přestala užívat svou

- dosavadní metodu antikoncepce
 - Režim těhotenských testů
 - Informace o vhodných testech
 - Před začátkem léčby
 - Během léčby v závislosti na metodě antikoncepce
 - Po ukončení léčby
 - Nutnost okamžitého ukončení užívání pomalidomidu při podezření na těhotenství
 - Nutnost okamžitě informovat ošetřujícího lékaře při podezření na těhotenství
- Poradenství týkající se bezpečnosti pro muže
 - Nutnost vyhnout se expozici plodu
 - Nutnost používat kondom, jestliže je sexuální partnerka pacienta těhotná nebo může otěhotnět a nepoužívá účinnou antikoncepci (i v případech, kdy muž podstoupil vazektomii)
 - Během léčby pomalidomidem
 - Nejméně 7 dní po podání poslední dávky
 - Informace o tom, že nesmí darovat sperma ani spermie během léčby (včetně období přerušování léčby) a po dobu nejméně 7 dní po ukončení léčby pomalidomidem
 - Informace o tom, že pokud partnerka muže otěhotní během období, kdy muž užívá pomalidomid, nebo krátce poté, co užívání pomalidomidu ukončil, musí muž okamžitě informovat svého ošetřujícího lékaře
- Pokyny pro případ těhotenství
 - Instrukce k okamžitému ukončení užívání pomalidomidu při podezření na těhotenství u ženy, která jej užívá
 - Nutnost odeslat pacientku k lékaři se specializací nebo zkušenostmi v oboru teratologie a s diagnostikou vrozených vad, který provede odborné vyšetření a poskytne potřebné poradenství
 - Místní kontaktní údaje pro okamžité hlášení jakéhokoli podezření na těhotenství
 - Formulář k hlášení těhotenství
- Místní kontaktní údaje pro hlášení nežádoucích účinků

Edukační brožury pro pacienty

Edukační brožury pro pacienty mají zahrnovat 3 typy dokumentů:

- Brožura pro ženy, které mohou otěhotnět, a jejich partnery
- Brožura pro ženy, které nemohou otěhotnět
- Brožura pro muže

Všechny edukační brožury pro pacienty mají obsahovat následující prvky:

- Informace o tom, že pomalidomid je teratogenní u zvířat a že se očekávají teratogenní účinky u člověka
- Informace o tom, že pomalidomid může způsobit trombocytopenii a informace o potřebě pravidelných krevních testů
- Popis karty pacienta a informace o její nezbytnosti
- Pokyny pro zacházení s pomalidomidem pro pacienty, pečovatele a rodinné příslušníky
- Národně nebo jinak platná specifická opatření pro předepisování a výdej pomalidomidu
- Informace o tom, že pacient nesmí dávat pomalidomid jakékoli jiné osobě
- Informace o tom, že pacient nesmí darovat krev během léčby (včetně období přerušování léčby) a nejméně 7 dní po ukončení léčby pomalidomidem
- Informace o tom, že pacient musí informovat svého lékaře o jakýchkoli nežádoucích účincích
- Informace o tom, že veškeré nepoužité tobolky musí být po ukončení léčby vráceny do lékárny

Následující informace mají být poskytnuty v příslušné brožuře:

Brožura pro ženy, které mohou otěhotnět

- Nutnost vyhnout se expozici plodu
- Popis PPP

- Nutnost užívat účinnou antikoncepci a definice účinné antikoncepce
- V případě nutnosti změnit nebo vysadit její dosavadní metodu antikoncepce má žena informovat:
 - Lékaře, který jí antikoncepci předepisuje, že užívá pomalidomid.
 - Lékaře, který jí předepisuje pomalidomid, že změnila nebo přestala používat svou dosavadní metodu antikoncepce
- Režim těhotenských testů
 - Před zahájením léčby
 - Během léčby (včetně období přerušení léčby), nejméně každé 4 týdny, kromě potvrzených případů sterilizace odstraněním nebo ligací vejcovodů
 - Po ukončení léčby
- Nutnost okamžitého ukončení užívání pomalidomidu při podezření na těhotenství
- Nutnost okamžitě informovat ošetřujícího lékaře při podezření na těhotenství

Brožura pro muže

- Nutnost vyhnout se expozici plodu
- Nutnost používat kondom, jestliže je sexuální partnerka pacienta těhotná nebo může otěhotnět a nepoužívá účinnou antikoncepci (i v případech, kdy muž podstoupil vazektomii)
 - Během léčby pomalidomidem (včetně období přerušení léčby)
 - Po dobu nejméně 7 dní po poslední dávce
- Informace o tom, že pokud partnerka muže otěhotní, má muž okamžitě informovat svého ošetřujícího lékaře
- Informace o tom, že nesmí během léčby (včetně období přerušení léčby) a po dobu nejméně 7 dní po ukončení léčby pomalidomidem darovat sperma ani spermie

Karta pacienta nebo obdobný nástroj

Karta pacienta bude obsahovat následující prvky:

- Potvrzení, že bylo poskytnuto adekvátní poradenství
- Možnost označit, že pacientka může otěhotnět
- Zaškrtačací rámeček (nebo podobný systém), který lékař označí, čímž potvrdí, že pacientka používá účinnou antikoncepci, jedná-li se o ženu, která může otěhotnět
- Data těhotenských testů a jejich výsledky

Formuláře obeznámení s riziky

Mají existovat 3 typy dokumentů obeznámení s riziky:

- Pro ženy, které mohou otěhotnět
- Pro ženy, které nemohou otěhotnět
- Pro muže

Všechny formuláře obeznámení s riziky mají obsahovat následující prvky:

- varování o teratogenitě
- poskytnutí adekvátního poradenství pacientům před zahájením léčby
- potvrzení o tom, že pacient rozumí riziku užívání pomalidomidu a opatření PPP
- datum, kdy bylo poskytnuto poradenství
- údaje o pacientovi, jeho podpis a datum
- jméno předepisujícího lékaře, jeho podpis a datum
- cíl tohoto dokumentu, tj. tak, jak uvedeno v PPP: „Cílem formuláře obeznámení s riziky je chránit pacienty a případné plody tím, že pacienti budou plně informováni a vědomi si rizika teratogenity a dalších nežádoucích účinků spojených s užíváním pomalidomidu. Tento formulář nepředstavuje smlouvu a nezprošťuje nikoho povinností týkajících se bezpečného používání přípravku a prevence expozice plodu.“

Formuláře obeznámení s riziky pro ženy, které mohou otěhotnět, mají navíc obsahovat:

- Potvrzení o tom, že lékař projednal s pacientkou následující:
 - nutnost vyhnout se expozici plodu

- je-li těhotná nebo plánuje-li těhotenství, nesmí pomalidomid užívat
- pacientka chápe, že je nutné vyhnout se užívání pomalidomidu během těhotenství a že je nutné nepřetržitě dodržovat účinná opatření týkající se antikoncepce nejméně 4 týdny před začátkem léčby, během celého období léčby a nejméně 4 týdny po ukončení léčby.
- pacientka chápe, že pokud potřebuje změnit svou dosavadní metodu antikoncepce nebo ji vysadit, musí informovat:
 - lékaře, který jí antikoncepci předepisuje, že užívá pomalidomid.
 - lékaře, který jí předepisuje pomalidomid, že změnila nebo přestala používat svou dosavadní metodu antikoncepce.
- je si vědoma nutnosti těhotenských testů, tj. před léčbou, nejméně každé 4 týdny během léčby a po léčbě
- je si vědoma nutnosti okamžitého ukončení léčby pomalidomidem při podezření na těhotenství
- je si vědoma nutnosti okamžitého kontaktování lékaře při podezření na těhotenství
- informace o tom, že přípravek nesmí dávat žádné jiné osobě
- informace o tom, že nesmí během léčby (včetně období přerušování léčby) a po dobu nejméně 7 dní po ukončení léčby pomalidomidem darovat krev
- informace o tom, že má po ukončení léčby vrátit nepoužité tobolky do lékárny

Formuláře obeznámení s riziky pro ženy, které nemohou otěhotnět, mají navíc obsahovat:

- Potvrzení o tom, že lékař projednal s pacientkou následující:

- informace o tom, že přípravek nesmí dávat jakékoli jiné osobě
- informace o tom, že nesmí během léčby (včetně období přerušování léčby) a po dobu nejméně 7 dní po ukončení léčby pomalidomidem darovat krev
- informace o tom, že má po ukončení léčby vrátit nepoužité tobolky do lékárny

Formuláře obeznámení s riziky pro muže mají navíc obsahovat:

- Potvrzení o tom, že lékař projednal s pacientem následující:

- nutnost vyhnout se expozici plodu
- pomalidomid se nachází ve spermatu a je nezbytné používat kondom, pokud je jeho sexuální partnerka těhotná nebo může otěhotnět a nepoužívá účinnou antikoncepci (i když muž podstoupil vazektomii)
- pokud jeho partnerka otěhotní, musí okamžitě informovat svého ošetřujícího lékaře a musí vždy používat kondom
- informace o tom, že přípravek nesmí dávat žádné jiné osobě
- informace o tom, že nesmí během léčby (včetně období přerušování léčby) a po dobu nejméně 7 dní po ukončení léčby pomalidomidem darovat krev nebo sperma
- informace o tom, že má po ukončení léčby vrátit nepoužité tobolky do lékárny

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pomalidomide Zentiva 1 mg tvrdé tobolky
pomalidomid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 1 mg pomalidomidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14×1 tvrdá tobolka
21×1 tvrdá tobolka
14 tvrdých tobolek
21 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

UPOZORNĚNÍ: Riziko závažných vrozených vad. Neužívejte přípravek v průběhu těhotenství nebo kojení. Musíte dodržovat podmínky programu prevence početí pro přípravek Pomalidomide Zentiva.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškeré nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

14 tvrdých tobolek Reg.č.: EU/1/24/1830/001
14x1 tvrdá tobolka Reg.č.: EU/1/24/1830/002
21 tvrdých tobolek Reg.č.: EU/1/24/1830/003
21x1 tvrdá tobolka Reg.č.: EU/1/24/1830/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pomalidomide Zentiva 1 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pomalidomide Zentiva 1 mg tvrdé tobolky
pomalidomid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva logo

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pomalidomide Zentiva 2 mg tvrdé tobolky
pomalidomid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 2 mg pomalidomidu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14×1 tvrdá tobolka
21×1 tvrdá tobolka
14 tvrdých tobolek
21 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

UPOZORNĚNÍ: Riziko závažných vrozených vad. Neužívejte přípravek v průběhu těhotenství nebo kojení. Musíte dodržovat podmínky programu prevence početí pro přípravek Pomalidomide Zentiva.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškeré nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

14 tvrdých tobolek Reg.č.: EU/1/24/1830/005
14x1 tvrdá tobolka Reg.č.: EU/1/24/1830/006
21 tvrdých tobolek Reg.č.: EU/1/24/1830/007
21x1 tvrdá tobolka Reg.č.: EU/1/24/1830/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pomalidomide Zentiva 2 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pomalidomide Zentiva 2 mg tvrdé tobolky
pomalidomid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva logo

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pomalidomide Zentiva 3 mg tvrdé tobolky
pomalidomid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 3 mg pomalidomidu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14×1 tvrdá tobolka
21×1 tvrdá tobolka
14 tvrdých tobolek
21 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

UPOZORNĚNÍ: Riziko závažných vrozených vad. Neužívejte přípravek v průběhu těhotenství nebo kojení. Musíte dodržovat podmínky programu prevence početí pro přípravek Pomalidomide Zentiva.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškeré nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

14 tvrdých tobolek Reg.č.: EU/1/24/1830/009
14x1 tvrdá tobolka Reg.č.: EU/1/24/1830/010
21 tvrdých tobolek Reg.č.: EU/1/24/1830/011
21x1 tvrdá tobolka Reg.č.: EU/1/24/1830/012

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pomalidomide Zentiva 3 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pomalidomide Zentiva 3 mg tvrdé tobolky
pomalidomid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva logo

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pomalidomide Zentiva 4 mg tvrdé tobolky
pomalidomid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 4 mg pomalidomidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14×1 tvrdá tobolka
21×1 tvrdá tobolka
14 tvrdých tobolek
21 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

UPOZORNĚNÍ: Riziko závažných vrozených vad. Neužívejte přípravek v průběhu těhotenství nebo kojení. Musíte dodržovat podmínky programu prevence početí pro přípravek Pomalidomide Zentiva.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškeré nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

14 tvrdých tobolek Reg.č.: EU/1/24/1830/013
14x1 tvrdá tobolka Reg.č.: EU/1/24/1830/014
21 tvrdých tobolek Reg.č.: EU/1/24/1830/015
21x1 tvrdá tobolka Reg.č.: EU/1/24/1830/016

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pomalidomide Zentiva 4 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pomalidomide Zentiva 4 mg tvrdé tobolky
pomalidomid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva logo

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Pomalidomide Zentiva 1 mg tvrdé tobolky
Pomalidomide Zentiva 2 mg tvrdé tobolky
Pomalidomide Zentiva 3 mg tvrdé tobolky
Pomalidomide Zentiva 4 mg tvrdé tobolky
pomalidomid

Očekává se, že přípravek Pomalidomide Zentiva může způsobit závažné vrozené vady a může vést k úmrtí nenarozeného dítěte.

- Neužívejte tento lék, pokud jste těhotná nebo byste mohla otěhotnět.
- Musíte dodržovat doporučení týkající se antikoncepce popsaná v této příbalové informaci.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Pomalidomide Zentiva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pomalidomide Zentiva užívat
3. Jak se přípravek Pomalidomide Zentiva užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pomalidomide Zentiva uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Pomalidomide Zentiva a k čemu se používá

Co je přípravek Pomalidomide Zentiva

Přípravek Pomalidomide Zentiva obsahuje léčivou látku pomalidomid. Tento léčivý přípravek je příbuzný s thalidomidem a patří do skupiny léků, které ovlivňují imunitní systém (přirozenou obranyschopnost těla).

K čemu se přípravek Pomalidomide Zentiva používá

Přípravek Pomalidomide Zentiva se používá k léčbě dospělých s určitým typem zhoubného nádorového onemocnění, které se nazývá mnohočetný myelom.

Přípravek Pomalidomide Zentiva se používá buď:

- **s dvěma dalšími léky** – zvanými bortezomib (typ chemoterapeutika) a dexamethason (protizánětlivý lék) u pacientů, kteří již podstoupili nejméně jednu další léčbu zahrnující lenalidomid.

Nebo

- **s jedním dalším lékem** – zvaným dexamethason u pacientů, u nichž došlo ke zhoršení myelomu navzdory tomu, že již podstoupili nejméně dvě další léčby zahrnující lenalidomid a bortezomib.

Co je mnohočetný myelom

Mnohočetný myelom je typ zhoubného nádorového onemocnění, které postihuje určitý typ bílých krvinek (nazývaných plazmatické buňky). Tyto buňky nekontrolovaně rostou a hromadí se v kostní

dřeni. To způsobuje poškození kostí a ledvin.

Obecně se mnohočetný myelom nedá vyléčit. Nicméně léčba může známky a příznaky onemocnění zmírnit nebo může na určitou dobu způsobit jejich vymizení. Když k tomu dojde, hovoříme o „odpovědi na léčbu“.

Jak přípravek Pomalidomide Zentiva působí

Přípravek Pomalidomide Zentiva působí několika různými způsoby:

- zastavuje vývoj buněk myelomu,
- stimuluje imunitní systém k útoku na nádorové buňky,
- zastavuje tvorbu krevních cév zásobujících nádorové buňky.

Přínos použití přípravku Pomalidomide Zentiva s bortezumibem a dexamethasonem

Pokud se přípravek Pomalidomide Zentiva používá s bortezumibem a dexamethasonem u pacientů, kteří podstoupili nejméně jednu další léčbu, může zastavit zhoršování mnohočetného myelomu:

- Přípravek Pomalidomide Zentiva při použití s bortezumibem a dexamethasonem v průměru oddálil znovuobjevení mnohočetného myelomu až o 11 měsíců v porovnání se 7 měsíci u pacientů, kteří používali pouze bortezumib a dexamethason.

Přínos použití přípravku Pomalidomide Zentiva s dexamethasonem

Pokud se přípravek Pomalidomide Zentiva používá s dexamethasonem u pacientů, kteří podstoupili nejméně dvě další léčby, může zastavit zhoršování mnohočetného myelomu:

- Přípravek Pomalidomide Zentiva při použití s dexamethasonem v průměru oddálil znovuobjevení mnohočetného myelomu až o 4 měsíce v porovnání s 2 měsíci u pacientů, kteří používali pouze dexamethason.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Pomalidomide Zentiva užívat

Neužívejte přípravek Pomalidomide Zentiva

- jestliže jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět – **očekávají se totiž škodlivé účinky přípravku Pomalidomide Zentiva na nenarozené dítě.** (Muži a ženy užívající tento léčivý přípravek si musí přečíst bod „Těhotenství, antikoncepce a kojení – informace pro ženy a muže“ níže).
- jestliže byste mohla otěhotnět a nedodržíte potřebná opatření týkající se zabránění početí (viz „Těhotenství, antikoncepce a kojení – informace pro ženy a muže“). Pokud byste mohla otěhotnět, lékař zaznamená při každém předepsání léku, že byla provedena potřebná opatření, a toto potvrzení Vám také vydá.
- jestliže jste alergický(á) na pomalidomid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Jestliže se domníváte, že můžete být alergický(á), požádejte o radu lékaře.

Pokud si nejste jistý(á), zda se na Vás vztahuje některá z výše uvedených podmínek, poraďte se před užitím přípravku Pomalidomide Zentiva se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Pomalidomide Zentiva se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste kdykoli v minulosti měl(a) krevní sraženiny. Během léčby přípravkem Pomalidomide Zentiva u Vás existuje zvýšené riziko vzniku krevních sraženin v žilách a v tepnách. Lékař Vám může doporučit užívání dalších léčivých přípravků (např. warfarinu) nebo snížení dávky přípravku Pomalidomide Zentiva, aby se snížila pravděpodobnost výskytu krevních sraženin.
- jste už někdy měl(a) alergickou reakci, například vyrážku, svědění, otoky, závratě nebo potíže s dýcháním, při užívání příbuzných léčivých přípravků, jako je „thalidomid“ nebo „lenalidomid“.
- jste prodělal(a) srdeční příhodu (infarkt myokardu), máte srdeční selhání, máte potíže s dýcháním nebo pokud kouříte, máte vysoký krevní tlak nebo vysoké hladiny cholesterolu.

- máte vysoké celkové množství nádoru v celém těle, včetně kostní dřeně. To může vést ke stavu, kdy dochází k rozpadu nádoru, což způsobuje neobvyklé hladiny chemických látek v krvi, a výsledkem může být selhání ledvin. Můžete také zaznamenat nepravidelný tlukot srdce. Tento stav se nazývá syndrom nádorového rozpadu.
- v současné době máte nebo jste měl(a) neuropatii (poškození nervů způsobující mravenčení nebo bolest rukou nebo nohou).
- máte nebo jste měl(a) infekční hepatitidu B (žloutenku typu B). Léčba přípravkem Pomalidomide Zentiva může u pacientů, kteří jsou nosiči viru hepatitidy B, způsobit opětovnou aktivaci tohoto viru, což vede k návratu infekce. Lékař zkontroluje, zda jste infekční hepatitidu B v minulosti prodělal(a).
- zaznamenáte nebo jste v minulosti zaznamenal(a) kombinaci kterýchkoli z následujících příznaků: vyrážka na obličeji nebo rozsáhlá vyrážka, zarudlá kůže, vysoká horečka, příznaky podobné chřipce, zvětšené mízní uzliny (známky závažné kožní reakce zvané léková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS syndrom) nebo syndromu lékové přecitlivělosti, toxické epidermální nekrolýzy (TEN) nebo Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), viz také bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

Je nutné poznamenat, že u pacientů s mnohočetným myelomem léčených pomalidomidem se mohou rozvinout další typy nádorových onemocnění. Lékař proto musí při předepsání tohoto přípravku pečlivě vyhodnotit přínosy a rizika.

Kdykoliv během léčby nebo po ní neprodleně informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte: rozmazané nebo dvojité vidění, ztrátu zraku, obtíže při mluvení, slabost horních nebo dolních končetin, změnu způsobu chůze nebo potíže s rovnováhou, přetrvávající necitlivost nebo snížení či ztrátu cití, ztrátu paměti nebo zmatenost. Toto všechno mohou být příznaky závažného onemocnění mozku, zvaného progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), které může vést i k úmrtí. Pokud jste tyto příznaky měl(a) ještě před zahájením léčby přípravkem Pomalidomide Zentiva, informujte o jakýchkoliv změnách těchto příznaků svého lékaře.

Po ukončení léčby musíte vrátit všechny nepoužité tobolky do lékárny.

Těhotenství, antikoncepce a kojení – informace pro ženy a muže

Je nutné dodržovat následující body, které jsou uvedeny v programu prevence početí pro přípravek Pomalidomide Zentiva. Ženy a muži užívající přípravek Pomalidomide Zentiva nesmí otěhotnět, respektive počít dítě. Očekává se totiž, že pomalidomid může nenarozenému dítěti uškodit. Vy i Váš partner (Vaše partnerka) musíte při užívání tohoto léku používat účinné metody antikoncepce.

Ženy

Neužívejte přípravek Pomalidomide Zentiva, jestliže jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět. Očekává se totiž, že tento přípravek může nenarozenému dítěti uškodit. Před zahájením léčby musíte svého lékaře informovat, zda byste mohla otěhotnět, i pokud si myslíte, že to je nepravděpodobné.

Pokud u Vás existuje možnost, že můžete otěhotnět:

- musíte používat účinné metody antikoncepce nejméně 4 týdny před léčbou, po celou dobu léčby a nejméně 4 týdny po léčbě. Poradte se se svým lékařem o tom, jaká metoda antikoncepce je pro Vás nejlepší.
- při každém předepsání léku se lékař ujistí, že rozumíte nezbytným opatřením, která je třeba přijmout, aby se předešlo otěhotnění.
- lékař zajistí provedení těhotenského testu před zahájením léčby, nejméně každé 4 týdny během ní a nejméně 4 týdny po jejím ukončení.

Pokud otěhotníte navzdory preventivním opatřením:

- musíte léčbu ihned ukončit a neprodleně se poradit se svým lékařem.

Kojení

Není známo, zda přípravek Pomalidomide Zentiva přechází do lidského mateřského mléka. Informujte svého lékaře, pokud kojíte nebo máte v plánu kojít. Lékař Vám poradí, zda máte s kojením přestat, nebo můžete dále kojít.

Muži

Přípravek Pomalidomide Zentiva přechází u mužů do spermatu.

- Pokud je Vaše partnerka těhotná nebo by mohla otěhotnět, musíte po celou dobu Vaší léčby a 7 dní po jejím ukončení používat kondom.
- Pokud Vaše partnerka otěhotní v době, když užíváte přípravek Pomalidomide Zentiva, ihned to sdělte svému lékaři. Také Vaše partnerka to musí ihned sdělit svému lékaři.

Během léčby a 7 dní po jejím ukončení nesmíte darovat sperma ani spermie.

Darování krve a krevní testy

Nesmíte darovat krev během léčby a 7 dní po jejím ukončení.

Před léčbou přípravkem Pomalidomide Zentiva a v jejím průběhu budete absolvovat pravidelné krevní testy. Přípravek totiž může způsobit pokles počtu krvinek, které bojují proti infekci (bílých krvinek), a počtu buněk, které pomáhají zastavit krvácení (krevních destiček).

Lékař Vás požádá o podstoupení vyšetření krve:

- před zahájením léčby.
- každý týden během prvních 8 týdnů léčby.
- nejméně jednou měsíčně po uplynutí prvních 8 týdnů léčby po dobu užívání přípravku Pomalidomide Zentiva.

Na základě výsledků těchto testů může lékař dávku přípravku Pomalidomide Zentiva změnit nebo léčbu ukončit. Lékař také může změnit dávku nebo ukončit podávání přípravku na základě Vašeho celkového zdravotního stavu.

Děti a dospívající

Používání přípravku Pomalidomide Zentiva u dětí a dospívajících mladších 18 let se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Pomalidomide Zentiva

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Pomalidomide Zentiva totiž může ovlivňovat působení některých jiných léků. Některé jiné léky také mohou ovlivňovat působení přípravku Pomalidomide Zentiva.

Zejména informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru před užitím přípravku Pomalidomide Zentiva, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků:

- některá antimykotika (přípravky k léčbě plísňových infekcí), jako je ketokonazol.
- některá antibiotika (např. ciprofloxacin, enoxacin).
- určitá antidepresiva (k léčbě depresivní poruchy), jako je fluvoxamin.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Někteří lidé při užívání přípravku Pomalidomide Zentiva pociťují únavu, závratě, mdloby, zmatenost nebo sníženou pozornost. Pokud k tomu u Vás dojde, neříd'te dopravní prostředky, ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek Pomalidomide Zentiva obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Pomalidomide Zentiva užívá

Přípravek Pomalidomide Zentiva Vám musí být podán lékařem se zkušenostmi s léčbou mnohočetného myelomu.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem, nebo zdravotní sestrou.

Kdy se užívá přípravek Pomalidomide Zentiva s dalšími léky

Přípravek Pomalidomide Zentiva s bortezomibem a dexamethasonem

- Více informací o používání a účincích bortezomibu a dexamethasonu naleznete v jejich příbalových informacích.
- Přípravek Pomalidomide Zentiva, bortezomib a dexamethason se užívají v léčebných cyklech. Jeden cyklus trvá 21 dní (3 týdny).
- Níže uvedená tabulka ukazuje, co se který den 3týdenního cyklu užívá:
 - Každý den se podívejte do tabulky a vyhledejte správný den, abyste věděl(a), které léky užít.
 - Některé dny užijete všechny 3 léky, některé dny pouze 2 léky nebo 1 lék a některé dny vůbec žádné.

PML: Pomalidomide Zentiva; **BOR:** Bortezomib; **DEX:** Dexamethason

Název přípravku			
Den	PML	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√	√	√
5	√		√
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√	√	√
12	√		√
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

Název přípravku			
Den	PML	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√		
5	√		
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√		
12	√		
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

- Po dokončení každého 3týdenního cyklu zahajte nový cyklus.

Přípravek Pomalidomide Zentiva pouze s dexamethasonem

- Více informací o používání a účincích dexamethasonu naleznete v jeho příbalové informaci.
- Přípravek Pomalidomide Zentiva a dexamethason se užívají v léčebných cyklech. Jeden cyklus trvá 28 dní (4 týdny).
- Níže uvedená tabulka ukazuje, co se který den 4týdenního cyklu užívá:
 - Každý den se podívejte do tabulky a vyhledejte správný den, abyste věděl(a), které léky užít.
 - Některé dny užijete oba léky, některé dny pouze 1 lék a některé dny vůbec žádný.

PML: Pomalidomide Zentiva; **DEX:** Dexamethason

Název přípravku		
Den	PML	DEX
1	√	√
2	√	
3	√	
4	√	
5	√	
6	√	
7	√	
8	√	√
9	√	
10	√	
11	√	
12	√	
13	√	
14	√	
15	√	√
16	√	
17	√	
18	√	
19	√	
20	√	
21	√	
22		√
23		
24		
25		
26		
27		
28		

- Po dokončení každého 4týdenního cyklu zahajte nový cyklus.

Jaké množství přípravku Pomalidomide Zentiva užít s dalšími léky

Přípravek Pomalidomide Zentiva s borteomibem a dexamethasonem

- Doporučená počáteční dávka přípravku Pomalidomide Zentiva je 4 mg denně.
- Doporučenou počáteční dávku borteomibu určí lékař a tato dávka bude vycházet z Vaší tělesné hmotnosti a výšky (1,3 mg/m² plochy povrchu těla).

- Doporučená počáteční dávka dexamethasonu je 20 mg denně. Pokud je Vám více než 75 let, je doporučená počáteční dávka 10 mg denně.

Přípravek Pomalidomide Zentiva pouze s dexamethasonem

- Doporučená dávka přípravku Pomalidomide Zentiva je 4 mg denně.
- Doporučená počáteční dávka dexamethasonu je 40 mg denně. Pokud je Vám více než 75 let, je doporučená počáteční dávka 20 mg denně.

Lékař Vám může snížit dávku přípravku Pomalidomide Zentiva, bortezomibu nebo dexamethasonu nebo může léčbu jedním nebo více z těchto léků přerušit, a to na základě výsledků Vašich krevních testů, na základě Vašeho celkového zdravotního stavu, na základě dalších léků, které můžete užívat (např. ciprofloxacin, enoxacin a fluvoxamin), nebo pokud se u Vás v důsledku léčby objeví nežádoucí účinky (zejména vyrážka nebo otok).

Jestliže máte potíže s játry nebo ledvinami, lékař bude Váš zdravotní stav během užívání tohoto přípravku velmi důkladně sledovat.

Jak přípravek Pomalidomide Zentiva užívat

- Tobolky nelámejte, neotevírejte ani nežvýkejte. Pokud se prášek z rozlomené tobolky dostane do kontaktu s kůží, místo okamžitě a důkladně omyjte mýdlem a vodou.
- Zdravotničtí pracovníci, pečovatelé a rodinní příslušníci musí při manipulaci s blistrem nebo tobolkou používat jednorázové rukavice. Aby se zabránilo expozici kůže, mají se rukavice poté opatrně sundat, umístit do uzavíratelného plastového polyethylenového sáčku a zlikvidovat v souladu s místními požadavky. Ruce je poté nutné důkladně omýt mýdlem a vodou. Ženy, které jsou těhotné, nebo mají podezření, že by mohly být těhotné, nesmí s blistrem ani tobolkou manipulovat.
- Tobolky polykejte vcelku, pokud možno s vodou.
- Tobolky můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.
- Tobolky užívejte každý den přibližně ve stejnou dobu.

Pro vyjmutí tobolky z blistru zatlačte pouze na jednu stranu tobolky, a tím ji protlačte fólií. Nepokoušejte se tlačit na středovou část tobolky, mohlo by dojít k jejímu rozlomení.



Lékař Vám sdělí, jak a kdy máte užívat přípravek Pomalidomide Zentiva, pokud máte problémy s ledvinami a podstupujete léčbu dialýzou.

Délka léčby přípravkem Pomalidomide Zentiva

V cyklech léčby musíte pokračovat do té doby, než Vám lékař sdělí, abyste přestal(a).

Jestliže jste užil(a) více přípravku Pomalidomide Zentiva, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Pomalidomide Zentiva, než jste měl(a), informujte lékaře nebo jděte přímo do nemocnice. Vezměte s sebou balení léku.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Pomalidomide Zentiva

Pokud přípravek Pomalidomide Zentiva zapomenete užít v den, kdy jste měl(a), vezměte si další tobolku jako obvykle následující den. Nezvyšujte počet užitých tobolek, abyste nahradil(a) zapomenutou tobolku přípravku Pomalidomide Zentiva z předchozího dne.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Ukončete užívání přípravku Pomalidomide Zentiva a neprodleně vyhledejte lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků – můžete totiž potřebovat neodkladnou lékařskou péči:

- horečka, zimnice, bolest v krku, kašel, vředy v ústech nebo jakékoli jiné známky infekce (v důsledku nižšího počtu bílých krvinek, které brání tělo proti infekci).
- krvácení nebo podlitiny bez příčiny, včetně krvácení z nosu, ze střeva nebo žaludku (v důsledku účinků na krevní buňky zvané krevní destičky).
- zrychlené dýchání, zrychlený puls, horečka a zimnice, močení velmi malého množství moči nebo neschopnost močit, pocit na zvracení a zvracení, zmatenost, bezvědomí (v důsledku infekce krve zvané sepse nebo septický šok).
- těžký přetrvávající nebo krvavý průjem (pravděpodobně s bolestí břicha nebo horečkou) způsobený bakterií zvanou *Clostridium difficile*.
- bolest na hrudi nebo bolest a otoky dolních končetin, především bérců nebo lýtek (způsobené krevními sraženinami).
- dušnost (v důsledku závažné infekce hrudníku, zánětu plic, srdečního selhání nebo krevní sraženiny).
- otok obličeje, rtů, jazyka a hrdla, který může způsobit potíže s dýcháním (v důsledku závažných typů alergických reakcí, tzv. angioedému a anafylaktické reakce).
- určité druhy nádorových onemocnění kůže (spinocelulární karcinom a bazocelulární karcinom), které mohou způsobit změny vzhledu kůže nebo výrůstky na kůži. Pokud si při užívání přípravku Pomalidomide Zentiva všimnete jakýchkoli změn na kůži, sdělte to co nejdříve svému lékaři.
- opětovný výskyt infekční hepatitidy B, která může způsobit zežloutnutí kůže a očního bělma, tmavě hnědé zbarvení moči, bolest na pravé straně břicha, horečku a pocit na zvracení nebo zvracení. Pokud si všimnete kteréhokoli z těchto příznaků, sdělte to okamžitě svému lékaři.
- rozsáhlá vyrážka, vysoká tělesná teplota, zvětšené mízní uzliny a postižení dalších tělesných orgánů (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, známá také jako DRESS syndrom nebo syndrom lékové přecitlivělosti, toxická epidermální nekrolýza nebo Stevensův-Johnsonův syndrom). Pokud se u Vás rozvinou tyto příznaky, přestaňte pomalidomid užívat a ihned kontaktujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc. Viz také bod 2.

Ukončete užívání přípravku Pomalidomide Zentiva a ihned vyhledejte lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených závažných nežádoucích účinků – můžete totiž potřebovat naléhavé lékařské ošetření.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- dušnost,
- infekce plic (zápal plic, zánět průdušek),
- infekce nosu, vedlejších nosních dutin a hrdla způsobená bakteriemi nebo viry,

- příznaky podobné chřipce (chřipka),
- nízký počet červených krvinek, který může zapříčinit anemii vedoucí k únavě a slabosti,
- nízké hladiny draslíku v krvi (hypokalemie), které mohou zapříčinit slabost, svalové křeče, bolest svalů, bušení srdce, brnění nebo necitlivost, dušnost, změny nálad,
- vysoké hladiny krevního cukru,
- rychlý a nepravidelný srdeční rytmus (fibrilace síní),
- ztráta chuti k jídlu,
- zácpa, průjem nebo pocit na zvracení,
- zvracení,
- bolest břicha,
- nedostatek energie,
- obtížné usínání nebo neklidný spánek,
- závratě, třes,
- svalové křeče, svalová slabost,
- bolesti kostí, bolest zad,
- necitlivost, mravenčení nebo pocit pálení na kůži, bolest rukou nebo nohou (periferní sensorická neuropatie),
- otoky celého těla včetně otoků horních a dolních končetin,
- vyrážky,
- infekce močových cest, která může způsobovat pocit pálení při močení nebo častější potřebu močit.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- pád,
- nitrolební krvácení,
- snížená schopnost pohybu nebo hmatu (citlivosti) postihující ruce, nohy i celé horní a dolní končetiny z důvodu poškození nervů (periferní senzomotorická neuropatie),
- necitlivost, svědění a pocit mravenčení na kůži (parestezie),
- pocit točení hlavy, související s obtížemi stát a normálně se pohybovat,
- otok způsobený tekutinou,
- kopřivka,
- svědění kůže,
- pásový opar,
- srdeční příhoda (bolest na hrudi šířící se do paží, krku, čelisti, pocit pocení a dušnosti, pocit na zvracení nebo zvracení),
- bolest na hrudi, hrudní infekce,
- zvýšený krevní tlak,
- pokles počtu červených a bílých krvinek a zároveň i krevních destiček (pancytopenie), který způsobí, že budete mít větší sklony ke krvácení a vzniku modřin. Možná budete cítit únavu, slabost a dušnost a taktéž budete více náchylný(á) k nákaze infekcemi,
- snížený počet lymfocytů (druhu bílých krvinek), jehož častou příčinou je infekce (lymfopenie),
- nízké hladiny hořčíku v krvi (hypomagnesemie), které mohou způsobovat únavu, celkovou slabost, svalové křeče, podráždění a mohou vést k nízkým hladinám vápníku v krvi (hypokalcemie), která může způsobovat necitlivost a/nebo brnění rukou, nohou nebo rtů, svalové křeče, svalovou slabost, pocit točení hlavy, zmatenost,
- nízké hladiny fosfátu v krvi (hypofosfatemie), které mohou způsobovat svalovou slabost a podrážděnost nebo zmatenost,
- vysoké hladiny vápníku v krvi (hyperkalcemie), které mohou způsobovat zpomalení reflexů a slabost kosterních svalů,
- vysoké hladiny draslíku v krvi, které mohou způsobovat abnormality srdečního rytmu,
- nízké hladiny sodíku v krvi, které mohou způsobovat únavu a zmatenost, záškuby ve svalech, záchvaty (epileptické záchvaty) nebo kóma,
- vysoká hladina kyseliny močové v krvi, která může způsobit určitou formu zánětu kloubů zvanou dna,
- nízký krevní tlak, který může způsobovat závratě a mdloby,
- vředy v ústech nebo sucho v ústech,

- změny vnímání chuti,
- vyklenutí břicha,
- pocit zmatenosti,
- pocit beznaděje (depresivní nálada),
- ztráta vědomí, omdlávání,
- šedý zákal (katarakta),
- poškození ledvin,
- neschopnost močit,
- neobvyklé výsledky jaterních testů,
- bolest v oblasti pánve,
- snížení tělesné hmotnosti.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- cévní mozková příhoda,
- zánět jater (hepatitida), který může způsobit svědění kůže, zežloutnutí kůže a očního bělma (žloutenku), světle zbarvenou stolicí, tmavě zbarvenou moč a bolest břicha,
- rozpad nádorových buněk, který se projevuje uvolňováním toxických látek do krevního oběhu (syndrom nádorového rozpadu). To může mít za následek problémy s ledvinami,
- nízká činnost štítné žlázy, která může způsobit příznaky, jako jsou únava, letargie (netečnost), svalová slabost, pomalá srdeční frekvence, nárůst tělesné hmotnosti.

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- odmítnutí transplantovaného pevného orgánu (například srdce nebo jater).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Pomalidomide Zentiva uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si na obalu všimnete poškození nebo známek nežádoucí manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Veškerý nepoužitý přípravek musí být na konci léčby vrácen lékárníkovi. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Pomalidomide Zentiva obsahuje

- Léčivou látkou je pomalidomid.
- Dalšími složkami obsahu tobolky jsou mikrokrystalická celulóza, maltodextrin, natrium-stearyl-fumarát.

Pomalidomide Zentiva 1 mg tvrdá tobolka:

- Jedna tvrdá tobolka obsahuje 1 mg pomalidomidu.
- Složení tobolky: želatina, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172) a potiskový inkoust.

Pomalidomide Zentiva 2 mg tvrdé tobolky

- Jedna tvrdá tobolka obsahuje 2 mg pomalidomidu.
- Složení tobolky: želatina, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172) a potiskový inkoust.

Pomalidomide Zentiva 3 mg tvrdé tobolky

- Jedna tvrdá tobolka obsahuje 3 mg pomalidomidu.
- Složení tobolky: želatina, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), indigokarmín (E 132) a potiskový inkoust.

Pomalidomide Zentiva 4 mg tvrdé tobolky

- Jedna tvrdá tobolka obsahuje 4 mg pomalidomidu.
- Složení tobolky: želatina, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), indigokarmín (E 132), monohydrát sodné soli erythrosinu (E 127) a potiskový inkoust.

Potiskový inkoust obsahuje šelak (E 904), oxid titaničitý (E 171) a propylenglykol (E 1520).

Jak přípravek Pomalidomide Zentiva vypadá a co obsahuje toto balení

Pomalidomide Zentiva 1 mg tvrdé tobolky: červené víčko a žluté tělo s potiskem „PLM 1“.

Pomalidomide Zentiva 2 mg tvrdé tobolky: červené víčko a oranžové tělo s potiskem „PLM 2“.

Pomalidomide Zentiva 3 mg tvrdé tobolky: červené víčko a tyrkysové tělo s potiskem „PLM 3“.

Pomalidomide Zentiva 4 mg tvrdé tobolky: červené víčko a tmavě modré tělo s potiskem „PLM 4“.

OPA/Al/PVC//Al blistry nebo perforované jednodávkové blistry.

Velikosti balení: 14×1 tobolka, 21×1 tobolka, 14 nebo 21 tobolek. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

Výrobce

Synthon Hispania SL, Calle De Castello 1, Sant Boi de Llobregat, 08830 Barcelona, Španělsko
Synthon B.V., Microweg 22, 6545 CM Nijmegen, Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +32 (78) 700 112

PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.

Tel: +370 52152025

PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 91 111 58 93
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS.
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva, Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.

Τηλ: +30 211 198 7510

PV-Cyprus@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS

Tel: +46 840 838 822

PV-Sweden@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.