

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Pomalidomide Grindeks 1 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 1 mg pomalidomidu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 0,0130 mg brilantní černě BN a 0,0024 mg azorubinu.

Pomalidomide Grindeks 2 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 2 mg pomalidomidu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 0,0275 mg oranžové žluti SY, 0,0164 mg brilantní černě BN a 0,0030 mg azorubinu.

Pomalidomide Grindeks 3 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 3 mg pomalidomidu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 0,0208 mg brilantní černě BN a 0,0039 mg azorubinu.

Pomalidomide Grindeks 4 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 4 mg pomalidomidu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 0,0259 mg brilantní černě BN a 0,0048 mg azorubinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Pomalidomide Grindeks 1 mg tvrdé tobolky

Tvrdé želatinové tobolky velikosti 4 (přibližně 14 mm x 5 mm) se světle šedým tělem s potiskem P1 bílým inkoustem a tmavě modrým neprůhledným víčkem.

Pomalidomide Grindeks 2 mg tvrdé tobolky

Tvrdé želatinové tobolky velikosti 3 (přibližně 16 mm x 6 mm) s oranžovým neprůhledným tělem s potiskem P2 bílým inkoustem a tmavě modrým neprůhledným víčkem.

Pomalidomide Grindeks 3 mg tvrdé tobolky

Tvrdé želatinové tobolky velikosti 2 (přibližně 18 mm x 6 mm) se světle modrým tělem s potiskem P3 bílým inkoustem a tmavě modrým neprůhledným víčkem.

Pomalidomide Grindeks 4 mg tvrdé tobolky

Tvrdé želatinové tobolky velikosti 1 (přibližně 19 mm x 7 mm) s modrým neprůhledným tělem s potiskem P4 bílým inkoustem a tmavě modrým neprůhledným víčkem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Pomalidomide Grindeks je v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem indikován k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň jedno předchozí léčebné schéma zahrnující lenalidomid.

Pomalidomide Grindeks je v kombinaci s dexamethasonem indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebná schémata zahrnující jak lenalidomid, tak i bortezomib, a při poslední terapii vykazovali progresi onemocnění.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování se má udržovat nebo upravovat na základě klinických a laboratorních nálezů (viz bod 4.4).

Dávkování

Pomalidomid v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

Doporučená počáteční dávka přípravku Pomalidomide Grindeks 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 neakceptovatelná toxicita.

Tabulka 1. Doporučené schéma dávkování přípravku Pomalidomide Grindeks v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

Cyklus 1-8	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)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							

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. ciprofloxacin, enoxacin 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 souhrnu údajů o přípravku (SmPC).

Tabulka 4. Pokyny pro úpravu dávky dexamethasonu

Toxicita	Úprava dávky
Dyspepsie = 1.-2. stupni	Udržování dávky a léčba blokátory histaminu (H ₂) nebo ekvivalenty. V případě přetrvávání příznaků snížení dávky o jednu úroveň.
Dyspepsie ≥3. stupni	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. stupni	Použití diuretik podle potřeby a snížení dávky o jednu úroveň.
Zmatenost nebo změny nálady ≥2. stupni	Přerušeni léčby do vymizení příznaků. Pokračování v podávání na dávkové hladině o jednu úroveň nižší než předchozí dávka.
Svalová slabost ≥2. stupni	Přerušeni léčby až do fáze svalové slabosti ≤1. stupni. Pokračování v podávání na dávkové hladině o jednu úroveň nižší než předchozí dávka.
Hyperglykemie ≥3. stupni	Snížení dávky o jednu úroveň. Léčba insulinem nebo perorálními antidiabetiky dle potřeby.
Akutní pankreatitida	Ukončení léčby dexamethasonem v rámci léčebného schématu.
Další nežádoucí účinky související s dexamethasonem ≥3. stupni	Přerušeni léčby dexamethasonem do zmírnění 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 schématu je pokračování v podávání zbývajících léčivých přípravků na uvážení lékaře.

Pomalidomid v kombinaci s dexamethasonem

Doporučená počáteční dávka přípravku Pomalidomide Grindeks 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 progresse onemocnění nebo dokud se neobjeví neakceptovatelná toxicita.

Úprava dávky pomalidomidu nebo přerušeni léčby

Pokyny týkající se přerušeni léčby nebo snížení dávky při výskytu nežádoucích účinků v souvislosti 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 souhrnu údajů o přípravku (SmPC).

Tabulka 6. Snížení dávky dexamethasonu

Dávková hladina	Věk ≤75 let	Věk >75 let
	1., 8., 15. a 22. den každého 28denního cyklu	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 x horní hranice rozmezí normálních hodnot (*upper limit of normal range*, ULN) byli z klinických studií vyřazeni. 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 Pughova není nutná žádná úprava počáteční dávky pomalidomidu. Avšak pacienty s poruchou funkce jater je nutné 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 užitá po hemodialýze.

Pediatrická populace

Použití pomalidomidu v indikaci mnohočetného myelomu u dětí ve věku 0-17 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 studií však neumožnily 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.

Tvrdé tobolky přípravku Pomalidomide Grindeks se užívají 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 předchozích dní.

Pro vyjmutí tobolky z blistru se doporučuje zatlačit pouze na jeden konec tobolky, aby se minimalizovalo riziko deformace či jejího rozlomení.

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 možnost otěhotnění je u pacientky vyloučena.

Kritéria pro ženu, která nemůže otěhotnět

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

- věk ≥ 50 let a přirozená amenorea po dobu ≥ 1 rok (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, včetně ujištění, že těmto podmínkám patřičně porozuměla.
- pacientka výše uvedené podmínky potvrdila.

U mužů užívajících pomalidomid farmakokinetická data ukázala, že pomalidomid je během léčby přítomen ve spermatu. Z preventivních důvodů a s přihlédnutím ke zvláštním skupinám pacientů 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 přerušování léčby a po dobu 7 dní po přerušování a/nebo ukončení léčby. To platí i pro muže, kteří podstoupili vazektomii, kteří také mají při pohlavním styku s těhotnou ženou nebo se ženou ve fertilním věku 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 zkušenému teratologovi, 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 přerušování léčby, pokud se pacientka nezaváže k absolutní a trvalé pohlavní abstinenci, kterou musí každý měsíc potvrdit. Pokud pacientka nepoužívá účinnou antikoncepci, musí být odeslána k vyškolenému zdravotníkovi, který jí poradí s výběrem metody antikoncepce, aby antikoncepce mohla být nasazena.

Vhodné metody antikoncepce jsou například:

- implantát;
- nitroděložní tělísko uvolňující levonorgestrel;
- depotní medroxyprogesteron-acetát;
- tubární sterilizace;
- pohlavní styk pouze s mužem po vazektomii; vazektomie musí být potvrzena dvěma negativními testy 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 aktuálně 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 nadměrné ztrátě menstruační krve, která může způsobit komplikace u pacientek s těžkou neutropenií nebo těžkou trombocytopenií.

Těhotenské testy

V souladu s místní praxí je třeba u žen, které mohou otěhotnět, zajistit provádění těhotenských testů s minimální citlivostí 25 mIU/ml pod dohledem lékaře, jak je uvedeno níže. Tento požadavek se týká i žen, které mohou otěhotnět a praktikují absolutní a trvalou pohlavní 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 začátkem léčby

Je třeba provést těhotenský test pod lékařským dohledem při návštěvě lékaře, kdy je pomalidomid předepsán, nebo ve 3 dnech předcházejících návštěvě u předepisujícího lékaře, pokud pacientka již používá účinnou antikoncepci přinejmenším 4 týdny. Test musí potvrdit, že pacientka není při zahájení léčby pomalidomidem těhotná.

Další sledování a ukončení léčby

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 preventivní opatření

Pacienti musí být poučeni, aby nikdy tento léčivý přípravek nedávali jiným osobám a aby nepoužité tobolky na konci léčby vrátili 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 o přísných opatřeních týkajících se antikoncepce tak, jak jsou uvedena v programu prevence početí, a poskytnout pacientům příslušnou edukační brožuru pacienta, kartu pacienta a/nebo obdobný nástroj v souladu s tím, jako 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 má provedení těhotenského testu, předepsání a výdej léku uskutečnit ve stejný den. 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 3. nebo 4. stupně 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 neprodleně hlásili febrilní epizody. Lékaři musí u pacientů sledovat známky krvácení, jako jsou epistaxe, zejména při současném užívání léčivých přípravků, o nichž je známo, že zvyšují riziko krvácení (viz bod 4.8). Kompletní krevní obraz je nutné sledovat na začátku 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 důkladně 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 rukou nebo nohou. Doporučuje se antikoagulační terapie (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 u jednotlivých pacientů. V klinických studiích pacienti dostávali v rámci profylaxe kyselinu acetylsalicylovou nebo alternativní antitrombotickou terapii. Použití erytro-poetických látek s sebou nese riziko tromboembolických příhod včetně tromboembolismu. Proto je nutné erytro-poetické 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 studií s pomalidomidem vyloučeni. Při zvažování léčby těchto pacientů pomalidomidem je třeba postupovat s patřičnou opatrností.

Významná srdeční dysfunkce

Pacienti s významnou srdeční dysfunkcí (městnavé srdeční selhání [třídy III nebo IV podle NYHA], infarkt myokardu během 12 měsíců před zahájením studie, nestabilní nebo nedostatečně kontrolovaná angina pectoris) byli z klinických studií 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 kožní nádory (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 (viz bod 4.8). Předepisující lékaři mají pacienty informovat o známkách a příznacích těchto reakcí a upozornit je, aby vyhledali lékařskou pomoc, když se u nich tyto příznaky rozvinou. Pomalidomid se musí přestat podávat při exfoliativní nebo bulózní vyrážce, nebo pokud existuje podezření na SJS, TEN nebo DRESS, a po ukončení léčby z důvodu těchto reakcí se nesmí začít znovu podávat. Pacienti s předchozími závažnými alergickými reakcemi spojenými s léčbou thalidomidem nebo lenalidomidem v anamnéze byli z klinických studií vyloučeni. Tito pacienti mohou být vystaveni zvýšenému riziku hypersenzitivitních reakcí a pomalidomid jim nemá být podáván. Při výskytu kožní vyrážky 2.-3. stupně je třeba zvážit přerušeni nebo ukončení léčby pomalidomidem. Léčba pomalidomidem musí být trvale ukončena při výskytu angioedému a anafylaktické reakce.

Závrať a zmatenost

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

Intersticiální plicní proces (*interstitial lung disease*, ILD)

Při léčbě pomalidomidem byly pozorovány případy ILD a souvisejících onemocnění, včetně pneumonitidy. Pacienti s akutním nástupem nebo s nevysvětleným náhlým zhoršením plicních příznaků mají být pečlivě vyšetřeni, aby se vyloučilo ILD. Pomalidomid má být do doby vyšetření těchto příznaků vysazen a pokud se ILD potvrdí, má být zahájena vhodná terapie. 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 léčených pomalidomidem v kombinaci s dexamethasonem, kteří byli v minulosti infikováni virem hepatitidy B (HBV), 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 anti-HBc pozitivní, ale HBsAg negativní, 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 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 polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) nebo biopsii mozku s testováním na JC virus. Negativní výsledek PCR na JC virus ovšem PML nevylučuje. Pokud nelze stanovit jinou diagnózu, může být nutné další sledování a vyhodnocování. V případě podezření na PML musí být další léčba přerušena, dokud se PML nevyloučí. Pokud se PML potvrdí, podávání pomalidomidu musí být trvale ukončeno.

Obsah sodíku

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

Obsah brilantní černě BN, oranžové žlutí SY a azorubinu

Tento léčivý přípravek obsahuje barviva brilantní černě BN, oranžovou žlutě SY (pouze tobolky o síle 2 mg) a azorubin, které mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek pomalidomidu na jiné léčivé přípravky

Při současném podávání pomalidomidu a substrátů enzymů nebo transportérů se nepředpokládají klinicky relevantní farmakokinetické interakce v důsledku inhibice nebo indukce izoenzymu P450 nebo inhibice transportérů. Potenciál k takovým interakcím, včetně potenciálního dopadu 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. Současné podávání pomalidomidu s ketokonazolem, silným inhibítorem 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 inhibítorem CYP1A2, za přítomnosti ketokonazolu zvýšilo průměrnou expozici pomalidomidu o 107 % při 90% intervalu spolehlivosti [91 % až 124 %] v porovnání s kombinací pomalidomidu a ketokonazolu. Ve druhé studii, která hodnotila přispění samotného inhibítora CYP1A2 ke změnám metabolismu, zvýšilo současné podávání samotného fluvoxaminu s pomalidomidem průměrnou expozici pomalidomidu o 125 % při 90% intervalu spolehlivosti [98 % až 157 %] v porovnání se samotným pomalidomidem. Jestliže jsou s pomalidomidem současně podávány silné inhibitory CYP1A2 (např. ciprofloxacin, enoxacin a fluvoxamin), snižte dávku pomalidomidu o 50 %.

Dexamethason

Současné podávání opakovaných dávek až 4 mg pomalidomidu s 20 mg až 40 mg dexamethasonu (slabý až středně silný induktor 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 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 laktujícím 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 užívání 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 anémie (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. nebo 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 studiích byly poruchy krve a lymfatického systému zahrnující anémii (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. nebo 4. stupně byly poruchy krve a lymfatického systému zahrnující neutropenii (41,7 %), anémii (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 spíše v prvních 2 cyklech léčby pomalidomidem.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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. nebo 4. stupně.

Četnosti výskytu jsou definovány v souladu s platnými pokyny takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a 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
Virová 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		
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*
Kopřivka			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		
Deprese	Časté	Časté		
Stav zmatenosti			Časté	Časté
Poruchy nervového systému				
Periferní senzoričká neuropatie	Velmi časté	Časté	Časté	Méně časté
Závrať	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			
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				
Dušnost	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 proces			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 horní části břicha	Časté	Méně časté		
Stomatitida	Časté	Méně časté		
Sucho v ústech	Časté			
Abdominální 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
Svědění			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		
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

Frekvence uvedené v této části vycházejí z klinických studií 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 (47,1 % (Pom+Btz+Dex) 3. nebo 4. stupně). Neutropenie vedla k ukončení léčby pomalidomidem u 0,7 % pacientů a byla zřídka závažná.

Febrilní neuropatie (FN) 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 27,0 % (Pom+Dex) pacientů. Trombocytopenie byla 3. nebo 4. stupně u 28,1 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a 20,7 % (Pom+Dex) pacientů, vedla k ukončení léčby pomalidomidem u 0,7 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a 0,7 % (Pom+Dex) pacientů a u 0,7 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a 1,7 % (Pom+Dex) pacientů měla závažný charakter (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 55,0 % (Pom+Dex) pacientů (u 34,9 % (Pom+Btz+Dex) a 24,0 % (Pom+Dex) byla 3. nebo 4. stupně). Nejčastěji se vyskytujícími infekcemi byly infekce horních cest dýchacích a pneumonie. Fatální infekce (5. stupně) se vyskytly u 4,0 %

(Pom+Btz+Dex) pacientů a 2,7 % (Pom+Dex) pacientů. Infekce vedly k ukončení léčby pomalidomidem u 3,6 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a 2,0 % (Pom+Dex) pacientů.

Tromboembolické příhody

Pro všechny pacienty v klinických studiích 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 3,3 % (Pom+Dex) pacientů (u 5,8 % (Pom+Btz+Dex) a 1,3 % (Pom+Dex) byly 3. nebo 4. stupně). VTE byla hlášena jako závažná u 4,7 % (Pom+Btz+Dex) pacientů a 1,7 % (Pom+Dex) pacientů, nebyly hlášeny žádné fatální reakce a až u 2,2 % (Pom+Btz+Dex) pacientů byla VTE spojena s ukončením léčby pomalidomidem.

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 studií vyloučeni. Periferní neuropatie se vyskytla u 55,4 % pacientů (10,8 % 3. stupně, 0,7 % 4. stupně). Míra výskytu upravená vzhledem k expozici byla mezi léčebnými rameny srovnatelná.

Přibližně 30 % pacientů, u kterých se periferní neuropatie vyskytla, mělo v anamnéze neuropatii na začátku studie. Periferní neuropatie vedla k ukončení léčby bortezomibem přibližně u 14,4 % pacientů, pomalidomidem u 1,8 % a dexamethasonem u 1,8 % pacientů léčených Pom+Btz+Dex a 8,9 % pacientů léčených Btz+Dex.

- *Pomalidomid v kombinaci s dexamethasonem*

Pacienti s probíhající periferní neuropatií ≥ 2 . stupně byli z klinických studií vyloučeni. Periferní neuropatie se vyskytla u 12,3 % pacientů (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 hlášeny hemoragické poruchy, zejména u pacientů s rizikovými faktory, např. se současně podávanými léčivými přípravky, které zvyšují náchylnost ke krvácení. 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. Pacientům s těžkou vyrážkou spojenou s léčbou lenalidomidem nebo thalidomidem v anamnéze se nemá 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 webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Při hodnocení pomalidomidu v dávkách až 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 myelom, imunomodulační účinky a inhibuje podporu stromálních buněk pro růst nádorových buněk mnohočetného myelomu. Konkrétně pomalidomid inhibuje proliferaci a indukce apoptózu hematopoetických nádorových buněk. Pomalidomid rovněž inhibuje proliferaci buněčných linií mnohočetného myelomu rezistentních vůči lenalidomidu a v kombinaci s dexamethasonem působí jak na buněčné linie odpovídající na lenalidomid, tak i na ty, které jsou vůči lenalidomidu rezistentní, a tak indukce apoptózu nádorových buněk. Pomalidomid zvyšuje imunitu zprostředkovanou T buňkami a přirozenými zabíječi (*natural killer*, NK) a inhibuje tvorbu prozánětlivých cytokinů (např. TNF- α a IL-6) monocyty.

Pomalidomid také inhibuje angiogenezi blokováním migrace a adheze endotelových buněk.

Pomalidomid se váže přímo na protein cereblon (CRBN), který je součástí komplexu ligázy E3, který obsahuje protein DDB1 (*DNA damage-binding protein 1*) rozpoznávající poškozenou deoxyribonukleovou kyselinu (DNA), cullin 4 (CUL4) a cullin-1 regulátor (*regulator of cullins-1*, Roc1), a dokáže inhibovat autoubikvitinaci CRBN v rámci komplexu. E3 ubikvitin ligázy jsou zodpovědné za polyubikvitinaci různých substrátových proteinů, čímž lze částečně vysvětlit pleiotropní efekt 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 multicentrické, randomizované, otevřené studii fáze III (CC-4047-MM-007) u dříve léčených dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali nejméně jedno předchozí léčebné schéma, zahrnující lenalidomid, a u nichž po poslední léčbě došlo k progresi onemocnění. Do studie bylo zařazeno celkem 559 pacientů, kteří byli randomizováni: 281 do skupiny Pom+Btz+LD-Dex a 278 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.

Pacienti v ramenu Pom+Btz+LD-Dex dostávali 4 mg pomalidomidu perorálně 1. až 14. den každého 21denního cyklu. Bortezomib (1,3 mg/m²/dávku) byl pacientům podáván v obou ramenech 1., 4., 8. a 11. den 21denního cyklu v průběhu 1. až 8. cyklu a 1. a 8. den 21denního cyklu v průběhu 9. cyklu

a v 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 podle potřeby za účelem zvládnutí toxicity (viz bod 4.2).

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresse (*progression free survival*, PFS) posuzované nezávislou komisí IRAC (*Independent Response Adjudication Committee*) podle kritérií IMWG (*International Myeloma Working Group* – Mezinárodní pracovní skupina zabývající se mnohočetným myelomem) za použití populace s léčebným záměrem (*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% IS: 9,66; 13,73). Ve skupině Btz+LD-Dex činil medián doby PFS 7,1 měsíců (95% IS: 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 populaci ITT 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% IS) ^b	11,20 (9,66; 13,73)	7,10 (5,88; 8,48)
HR ^c (95% IS), 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% IS) ^e , p-hodnota ^f	5,02 (3,35; 7,52), <0,001	
DoR (měsíce)		
Medián ^a doby (95% IS) ^b	13,7 (10,94; 18,10)	10,94 (8,11; 14,78)
HR ^c (95% IS)	0,76 (0,56; 1,02)	

Btz = bortezomib; IS = interval spolehlivosti; CR = kompletní odpověď (*complete response*); DoR = doba přetrvávání odpovědi (*duration of response*); HR = poměr rizik (*hazard ratio*); LD-Dex = dexamethason v nízkých dávkách (*low-dose dexamethasone*); OR = poměr šancí (*odds ratio*); ORR = výskyt celkové odpovědi (*overall response rate*); PFS = přežití bez progresse (*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 poměrných rizik.

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

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

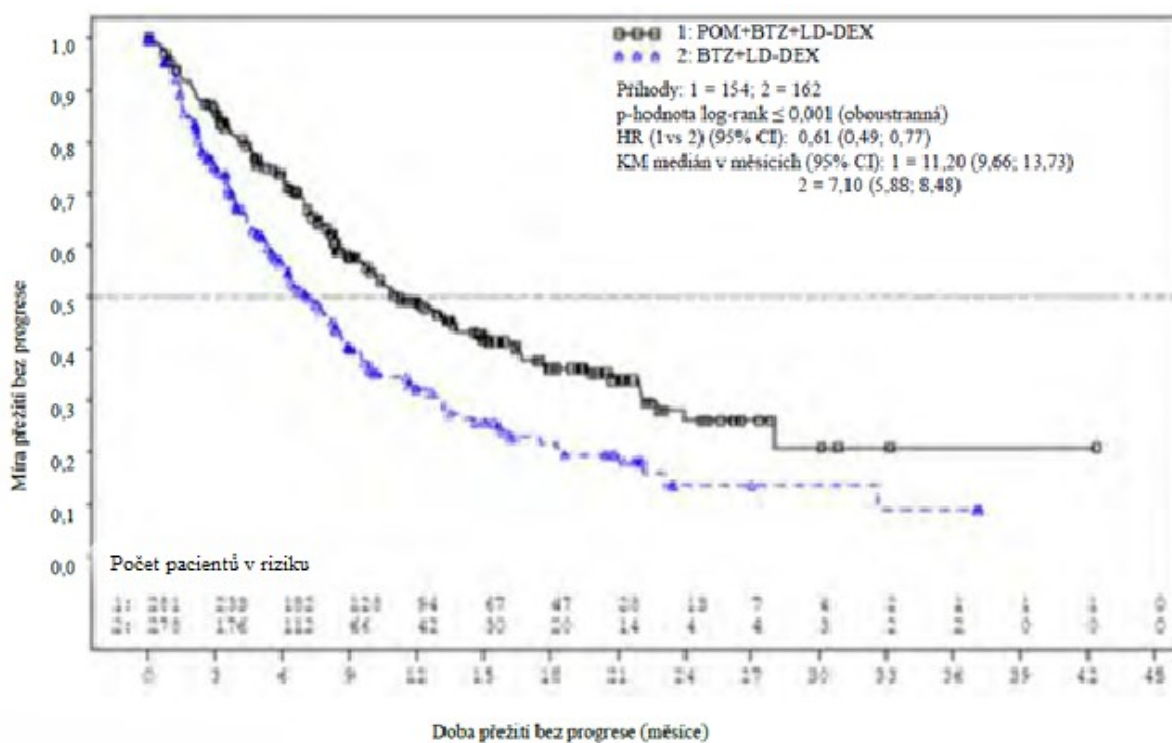
^f p-hodnota vychází z CMH testu stratifikovaného podle věku (≤75 let vs >75 let), předchozích antimyelomových schémat (1 vs >1) a beta-2 mikroglobulinu při screeningu (<3,5 mg/l vs ≥3,5 mg/l, ≤5,5 mg/l vs >5,5 mg/l).

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.

Výhoda PFS byla výraznější u pacientů, kteří byli dříve léčeni pouze jednou linií terapie.

U pacientů, kterým byla podána 1 předchozí antimyelomová linie, byl v ramenu Pom+Btz+LD-Dex medián doby PFS 20,73 měsíců (95% IS: 15,11; 27,99) a v ramenu Btz+LD-Dex 11,63 měsíců (95% IS: 7,52; 15,74). Při léčbě Pom+Btz+LD-Dex bylo pozorováno 46% snížení rizika (HR = 0,54; 95% IS: 0,36; 0,82).

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



Ukončení sběru údajů: 26. října 2017

Podle finální analýzy celkového přežití (*overall survival*, OS) při ukončení sběru údajů k 13. květnu 2022 (medián doby následného sledování 64,5 měsíce) byl medián času OS z odhadů Kaplan-Meiera 35,6 měsíce pro rameno Pom+BTz+LD-Dex a 31,6 měsíce pro rameno Btz+LD-Dex; HR = 0,94, 95% IS: -0,77; 1,15, s celkovým výskytem příhod 70,0 %. Analýza OS nebyla upravena s ohledem na následné terapie.

- *Pomalidomid v kombinaci s dexamethasonem*

Účinnost a bezpečnost pomalidomidu v kombinaci s dexamethasonem byla hodnocena v multicentrické, randomizované, otevřené studii fáze III (CC-4047-MM-03), v níž byla léčba pomalidomidem v kombinaci s nízkými dávkami dexamethasonu (Pom+LD-Dex) porovnávána s vysokými dávkami dexamethasonu samotného (HD-Dex) u dříve léčených dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali nejméně dvě předchozí léčebná schémata, včetně lenalidomidu i bortezomibu, a u nichž při poslední léčbě došlo k progresi onemocnění. Do studie 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 běloši (79 %); medián věku v celkové populaci činil 64 let (min. 35 let, max. 87 let).

Pacienti ve skupině Pom+LD-Dex dostávali 4 mg pomalidomidu 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 progresce onemocnění.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresce podle kritérií IMWG. V populaci s léčebným záměrem (ITT) činil medián doby PFS po hodnocení IRAC na základě kritérií IMWG 15,7 týdne (95% IS: 13,0; 20,1) v ramenu Pom+LD-Dex a vypočtený výskyt přežití bez příhod po dobu 26 týdnů byl 35,99 % ($\pm 3,46$ %). V ramenu HD-Dex byl medián doby PFS 8,0 týdnů (95% IS: 7,0; 9,0) a vypočtený výskyt přežití bez příhod po dobu 26 týdnů byl 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]), vybraných prognosticky významných parametrů (vstupní hladina beta-2 mikroglobulinu, vstupní hladiny albuminu, vstupní porucha funkce ledvin a cytogenetické riziko) a expozice a refrakterita k předchozím léčbám myelomu. Bez ohledu na hodnocené podskupiny byla hodnota PFS celkově konzistentní s hodnotami pozorovanými v populaci ITT v obou léčebných skupinách.

Výsledky přežití bez progresu (PFS) v populaci ITT jsou shrnuty v tabulce 9. Kaplanova-Meierova křivka parametru PFS v populaci ITT je znázorněna na obrázku 2.

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

	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)
S progresí/zemřelo, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Doba přežití bez progresu (týdny)		
Medián ^a	15,7	8,0
Oboustranný 95% IS ^b	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Poměr rizik (Pom+LD-Dex:HD-Dex) oboustranný 95% IS ^c	0,45 [0,35; 0,59]	
p-hodnota oboustranného log-rank testu ^d	<0,001	

Poznámka: IS = interval spolehlivosti; IRAC = Nezávislá revizní a posudková komise (*Independent Review Adjuction Commitee*); NE = nelze určit

^a Medián podle Kaplanova-Meierova odhadu.

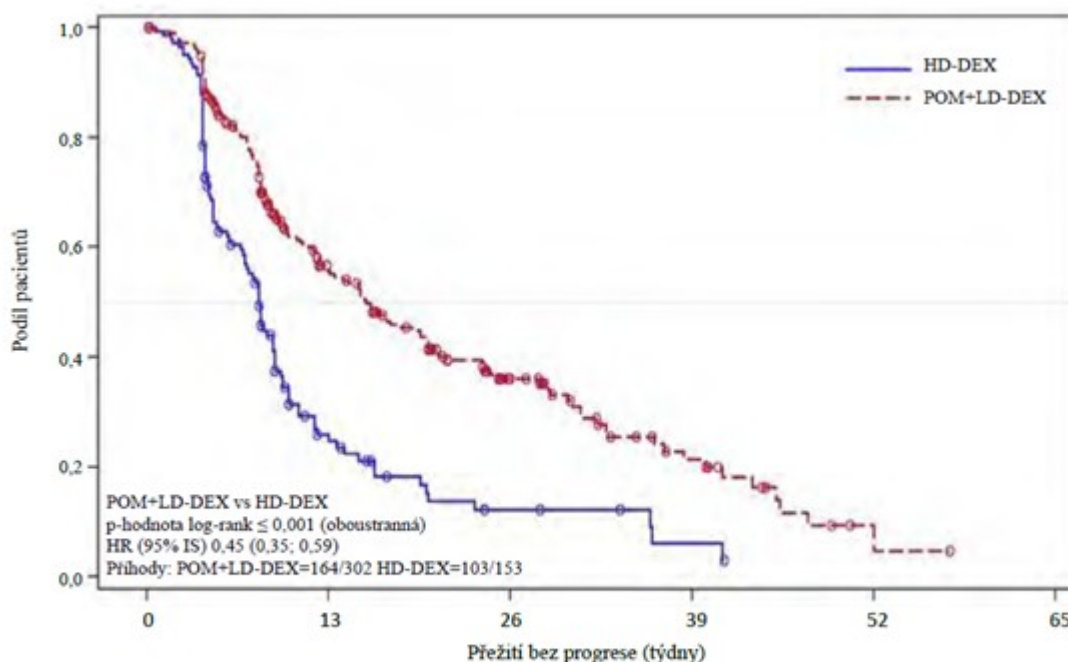
^b 95% interval spolehlivost mediánu doby přežití bez progresu.

^c Vychází z Coxova modelu poměrných rizik porovnávacího rizikové funkce spojené s léčebnými skupinami, stratifikovaných podle věku (≤ 75 let versus >75 let), populace s onemocněním (refrakterní jak k lenalidomidu, tak i k bortezomibu versus bez refrakterity k oběma léčivým látkám) a počet předchozích léčeb myelomu (=2 versus >2).

^d p-hodnota vychází ze stratifikovaného log-rank testu se stejnými stratifikačními faktory jako u výše uvedeného Coxova modelu.

Ukončení sběru údajů ke dni 7. září 2012.

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



Ukončení sběru údajů: 7. září 2012

Hlavním sekundárním cílovým parametrem studie bylo celkové přežití. Celkem 226 (74,8 %) pacientů ve skupině Pom+LD-Dex a 95 (62,1 %) pacientů ve skupině HD-Dex přežilo ke dni ukončení sběru údajů (7. září 2012). Medián doby celkového přežití podle Kaplanova-Meierova odhadu nebyl ve skupině Pom+LD-Dex dosažen, lze však očekávat, že bude činit nejméně 48 týdnů, což je spodní hranice 95% IS. Medián doby celkového přežití ve skupině HD-Dex činil 34 týdnů (95% IS: 23,4; 39,9). Výskyt přežití po dobu 1 roku bez příhody byl 52,6 % ($\pm 5,72$ %) ve skupině Pom+LD-Dex a 28,4 % ($\pm 7,51$ %) ve skupině HD-Dex. Rozdíl mezi celkovým přežitím v obou léčebných skupinách byl statisticky významný ($p < 0,001$).

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

Na základě výsledků obou cílových parametrů, přežití bez progresu a celkového přežití, doporučila komise monitorující údaje, která byla pro tuto studii ustavena, studii dokončit a pacienty ve skupině HD-Dex převést do skupiny Pom+LD-Dex.

Tabulka 10. Celkové přežití: populace ITT

	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% IS ^b	[48,1, NE]	[23,4; 39,9]
Poměr rizik (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [oboustranný 95% IS ^c]		0,53[0,37; 0,74]	
p-hodnota oboustranného log-rank testu ^d		<0,001	

Poznámka: IS = interval spolehlivosti; NE = nelze určit

^a Medián podle Kaplanova-Meierova odhadu.

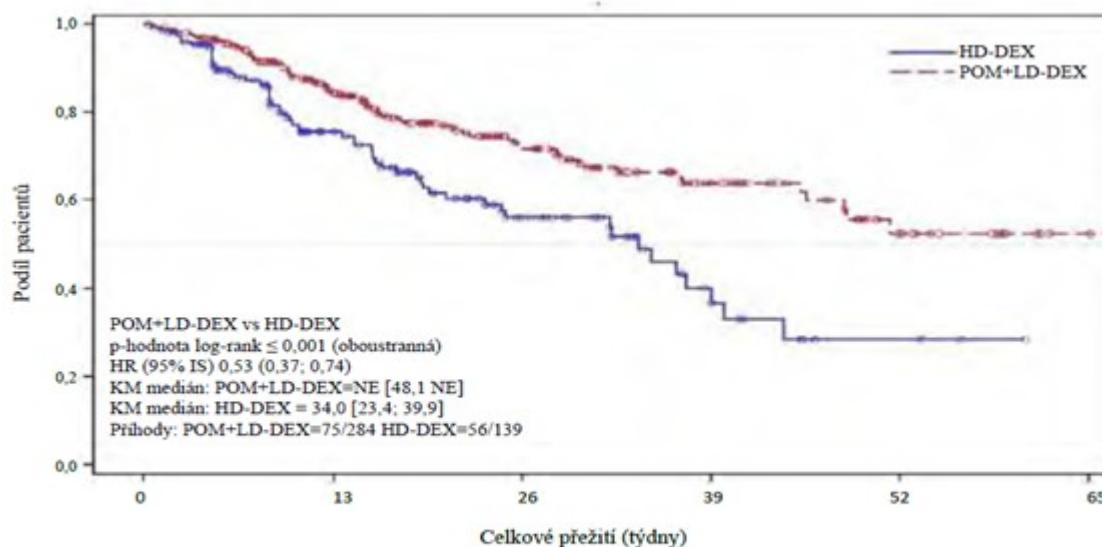
^b 95% interval spolehlivosti mediánu doby celkového přežití.

^c Vychází z Coxova modelu poměrných rizik porovnávajícího rizikové funkce spojené s léčebnými skupinami.

^d p-hodnota vychází z nestratifikovaného log-rank testu.

Ukončení sběru údajů ke dni: 7. září 2012

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



Ukončení sběru údajů: 7. září 2012

Pediatrická populace

V otevřené studii fáze 1 s jedním ramenem se zvyšováním dávky byla maximální tolerovaná dávka (MTD) a/nebo doporučená dávka pomalidomidu ve 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 multicentrické, otevřené, studii fáze 2 s paralelními skupinami provedené u 52 pediatrických pacientů léčených pomalidomidem ve věku 4 až 18 let s rekurentním nebo progresivním gliomem vysokého stupně, meduloblastomem, ependymomem nebo difuzním intrinsickým pontinním gliomem (DIPG) s primárním umístěním v centrálním nervovém systému (CNS).

Ve studii fáze 2 dosáhli dva pacienti ve skupině s gliomem vysokého stupně (n = 19) odpovědi definované v protokolu; jeden z těchto pacientů dosáhl částečné odpovědi (PR) a druhý pacient dosáhl dlouhodobého stabilního onemocnění (SD), což mělo za následek objektivní odpověď (OR) a výskyt dlouhodobého SD 10,5 % (95% IS: 1,3, 33,1). Jeden pacient ve skupině s ependymomem (n = 9) dosáhl dlouhodobého SD, což mělo za následek OR a výskyt dlouhodobého SD 11,1 % (95% IS: 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 pozorovány žádné potvrzené OR nebo dlouhodobé SD. Žádná ze 4 paralelních skupin hodnocených v této studii fáze 2 nespĺnila primární cílový parametr objektivní odpovědi nebo dlouhodobě stabilní výskyt onemocnění. Celkový bezpečnostní profil pomalidomidu u pediatrických pacientů odpovídal známému bezpečnostnímu profilu u dospělých. Farmakokinetické (PK) parametry byly hodnoceny v integrované PK analýze studií fáze 1 a fáze 2 a bylo zjištěno, že nemají žádnou významnou odchylku od těch, 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 akumulací poměr 27 až 31 % AUC.

Při současném 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 celkovém rozsahu 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 až 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 dávkování 2 mg jednou denně. Vazba enantiomerů pomalidomidu na lidské plazmatické proteiny *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, kteří dostali jedinou perorální dávku [^{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*. Současné 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. Současné 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 přispění samotného inhibitoru CYP1A2 ke změnám metabolismu, zvýšilo současné podávání samotného fluvoxaminu s pomalidomidem průměrnou expozici pomalidomidu o 125 % při 90% intervalu spolehlivosti [98 % až 157 %] v porovnání se samotným pomalidomidem. Jestliže jsou s pomalidomidem současně 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 studovány. Klinicky relevantní interakce se při současném podávání pomalidomidu a substrátů těchto cest neočekávají.

Eliminace

Pomalidomid je vylučován s průměrným plazmatickým poločasem 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 % a vyloučení nezměněného pomalidomidu odpovídalo za 10 % (2 % v moči a 8 % ve stolicí).

Populační farmakokinetika (PK)

Na základě farmakokinetických analýz populace za použití dvojkompartimentového modelu měli zdraví jedinci a pacienti s mnohočetným myelomem srovnatelnou zdánlivou 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; 2,6 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 vysokých dávkách. Odhady poločasu rozpadu byly v rozmezí přibližně 5 až 7 hodin. U MTD nebyly žádné jednoznačné tendence, které bylo možné přiřadit 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 studie fáze 1 a fáze 2 u rekurentních nebo progresivních mozkových nádorů u dětí. Profily koncentrace pomalidomidu v závislosti na čase byly adekvátně popsány pomocí jednokompartimentového PK modelu s absorpcí a eliminací prvního řádu. Pomalidomid vykazoval lineární a časově neměnnou PK se střední variabilitou. Typické hodnoty Cl/F , Vc/F , K_a , prodlevy pomalidomidu byly 3,94 l/h, 43,0 l, 1,45 h⁻¹ a 0,454 h. Terminální eliminační poločas pomalidomidu byl 7,33 hodiny. Na PK pomalidomidu neměla kromě plochy povrchu těla (BSA) vliv žádná z testovaných proměnných, včetně věku a pohlaví. Přestože byl BSA identifikován jako statisticky významná kovarianta pomalidomidu Cl/F a Vc/F , dopad BSA na parametry expozice nebyl považován za klinicky relevantní. Obecně neexistuje žádný významný rozdíl mezi PK pomalidomidu u pediatrických a dospělých pacientů.

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

Ve farmakokinetických analýzách populace 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 % až 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 % až 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 % až 70,0 %] u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, jejichž stav vyžadoval dialýzu ($Cl_{cr} < 30$ ml/min, stav vyžadující dialýzu) v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Průměrné změny expozice pomalidomidu v každé z těchto skupin 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 % až 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 % až 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 % až 138 %] u pacientů s těžkou poruchou funkce jater v porovnání se zdravými jedinci. Průměrná zvýšení expozice pomalidomidu v každé z těchto skupin 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 1000 mg/kg/den po dobu 6 měsíců dobře tolerováno. Žádné nepříznivé nálezy nebyly zaznamenány až do 1000 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, ve které 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, snížení lymfocytů 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, nechť 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 konzistentní s akutní myelogenní leukemií také vedly u 1 opice k předčasné eutanázii. Klinická pozorování a klinické patologické stavy a/nebo změny kostní dřeně pozorované u tohoto zvířete byly konzistentní s imunosupresí.

Při dávkách 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 s dávkou 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 testech mutací na bakteriálních a savčích buňkách a nepřivodil chromozomální aberace v lidských lymfocytech z periferní krve nebo mikronukleární formaci v polychromatických erythrocytech v kostní dřeni potkanů, kteří dostávali dávky až 2000 mg/kg/den. Studie kancerogenity nebyly provedeny.

Fertilita a časný embryonální vývoj

Ve studiích fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů byl pomalidomid podáván samcům i samicím v dávkách 25, 250 a 1000 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 samců 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 1000 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 1000 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 kosterní malformace (neosifikovaný metakarp, vychýlená falanga nebo metakarp, chybějící prst, neosifikovaná falanga a krátká neosifikovaná nebo ohnutá tibia), mírnou dilataci laterální komory v mozku, abnormální umístění pravé podklíčkové 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

Předbobtnalý škrob

Maltodextrin

Krospovidon

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Natrium-stearyl-fumarát

Tobolka

Pomalidomide Grindeks 1 mg tvrdé tobolky

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

Brilantní čern BN (E 151)

Patentní modř V (E 131)

Azorubin (E 122)

Brilantní modř FCF (E 133)

Pomalidomide Grindeks 2 mg tvrdé tobolky

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Oranžová žluť SY (E 110)

Brilantní čern BN (E 151)

Patentní modř V (E 131)

Azorubin (E 122)

Pomalidomide Grindeks 3 mg tvrdé tobolky

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Brilantní čern BN (E 151)

Patentní modř V (E 131)

Azorubin (E 122)

Brilantní modř FCF (E 133)

Erythrosin (E 127)

Pomalidomide Grindeks 4 mg tvrdé tobolky

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Brilantní modř FCF (E 133)

Brilantní čern BN (E 151)

Patentní modř V (E 131)

Azorubin (E 122)

Erythrosin (E 127)

Potiskový inkoust

Šelak (E 904)

Oxid titaničitý (E 171)

Hydroxid sodný

Propylenglykol (E 1520)

Povidon (E 1201)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PCTFE/PVC/Al blistr v baleních obsahujících 14 nebo 21 tobolek.

PVC/PCTFE/PVC/Al perforovaný jednodávkový blistr v baleních obsahujících 14x1 nebo 21x1 tobolku.

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, mají 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

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057
Lotyšsko
Tel: +371 67083205
E-mail: grindeks@grindeks.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Pomalidomide Grindeks 1 mg tvrdé tobolky: 44/340/23-C
Pomalidomide Grindeks 2 mg tvrdé tobolky: 44/341/23-C
Pomalidomide Grindeks 3 mg tvrdé tobolky: 44/342/23-C
Pomalidomide Grindeks 4 mg tvrdé tobolky: 44/343/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 11. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 9. 2025