

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Pomalidomid Krka 1 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 1 mg pomalidomida.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena trda kapsula vsebuje 90,98 mg izomalta.

Pomalidomid Krka 2 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 2 mg pomalidomida.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena trda kapsula vsebuje 89,98 mg izomalta.

Pomalidomid Krka 3 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 3 mg pomalidomida.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena trda kapsula vsebuje 88,98 mg izomalta.

Pomalidomid Krka 4 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 4 mg pomalidomida.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena trda kapsula vsebuje 87,98 mg izomalta.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Pomalidomid Krka 1 mg trde kapsule

Trde, želatinaste kapsule, velikost 2. Dolžina kapsule: $17,3 \pm 0,5$ mm. Telo kapsule je svetlo rumene do rjavkasto rumene barve in ima črno oznako 1. Pokrovček kapsule je modre barve. Vsebina kapsule je svetlo rumen do rumen prašek.

Pomalidomid Krka 2 mg trde kapsule

Trde, želatinaste kapsule, velikost 2. Dolžina kapsule: $17,3 \pm 0,5$ mm. Telo kapsule je oranžne do rjavkasto oranžne barve in ima belo oznako 2. Pokrovček kapsule je modre barve. Vsebina kapsule je svetlo rumen do rumen prašek.

Pomalidomid Krka 3 mg trde kapsule

Trde, želatinaste kapsule, velikost 2. Dolžina kapsule: 17,3±0,5 mm. Telo kapsule je modrikasto zelene barve in ima belo oznako 3. Pokrovček kapsule je modre barve. Vsebina kapsule je svetlo rumen do rumen prašek.

Pomalidomid Krka 4 mg trde kapsule

Trde, želatinaste kapsule, velikost 2. Dolžina kapsule: 17,3±0,5 mm. Telo kapsule je svetlo modre barve in ima belo oznako 4. Pokrovček kapsule je modre barve. Vsebina kapsule je svetlo rumen do rumen prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Pomalidomid Krka je v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom indicirano za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma (multipleg mieloma) pri odraslih bolnikih, ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje, vključno z lenalidomidom.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

Odmerjanje

- *Pomalidomid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom*

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

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

Priporočeni začetni odmerek bortezomiba je 1,3 mg/m² intravensko ali subkutano enkrat na dan, na dneve, ki so prikazani v preglednici 1. Priporočeni odmerek deksametazona je 20 mg peroralno enkrat na dan, na dneve, ki so prikazani v preglednici 1.

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

Preglednica 1. Priporočena shema odmerjanja za pomalidomid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom

Cikel 1–8	Dan (21-dnevnega cikla)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
pomalidomid (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							

	odmerka (pred ponovnim začetkom odmerjanja mora neželeni učinek izzveneti ali se ublažiti na ≤ 2 . stopnjo).
--	---

[∞]Navodila za prilagajanje odmerka v tej preglednici se lahko uporabljajo za pomalidomid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom in za pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom.

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

**ANC – absolutno število nevtrofilcev (Absolute Neutrophil Count).

***CKS – celotna krvna slika (CBC – Complete Blood Count).

Preglednica 3. Zmanjševanje odmerka pomalidomida[∞]

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

[∞]Zmanjšanje odmerka v tej preglednici se lahko uporablja za pomalidomid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom in za pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom.

Če se neželeni učinki pojavijo po zmanjšanju odmerka na 1 mg, je treba zdravljenje ukiniti.

Močni zaviralci CYP1A2

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

Prilagajanje ali prekinitev odmerjanja bortezomiba

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

Prilagajanje ali prekinitev odmerjanja deksametazona

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

Preglednica 4. Navodila za prilagajanje odmerka deksametazona

Toksičnost	Prilagajanje odmerka
Dispepsija = 1.–2. stopnje	Ohranite odmerek in zdravite z antagonisti histaminskih receptorjev (H_2) ali enakovrednim zdravilom. Če simptomi vztrajajo, zmanjšajte odmerek za eno raven.
Dispepsija ≥ 3 . stopnje	Prekinite odmerjanje, dokler simptomi niso pod nadzorom. Dodajte antagonist histaminskih receptorjev (H_2) (ali enakovredno zdravilo) in nadaljujte zdravljenje z odmerkom, za eno raven manjšim od predhodnega odmerka.
Edem ≥ 3 . stopnje	Uporabite diuretike, kot je potrebno, in odmerek zmanjšajte za eno raven.
Zmedenost ali spremenjeno razpoloženje ≥ 2 . stopnje	Prekinite odmerjanje, dokler simptomi ne izzvenijo. Nadaljujte zdravljenje z odmerkom, za eno raven manjšim od predhodnega odmerka.
Mišična oslabeledost ≥ 2 . stopnje	Prekinite odmerjanje, dokler ni oslabeledost mišic ≤ 1 . stopnje. Nadaljujte zdravljenje z odmerkom, za eno raven manjšim od predhodnega odmerka.

Hiperglikemija ≥ 3 . stopnje	Odmerek zmanjšajte za eno raven. Zdravite z insulinom ali peroralnimi hipoglikemičnimi zdravili (peroralnimi antidiabetiki) po potrebi.
Akutni pankreatitis	Izpustite deksametazon iz režima zdravljenja.
Drugi neželeni učinki ≥ 3 . stopnje, povezani z deksametazonom	Prenehajte dajati deksametazon, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na ≤ 2 . stopnjo. Nadaljujte zdravljenje z odmerkom, za eno raven manjšim od predhodnega odmerka.

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

Preglednica 5. Zmanjševanje odmerka deksametazona

Raven odmerka	Starost ≤ 75 let Odmerek (cikel 1–8: 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. dan 21-dnevnega cikla; cikel ≥ 9 : 1., 2., 8., 9. dan 21-dnevnega cikla)	Starost > 75 let Odmerek (cikel 1–8: 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. dan 21-dnevnega cikla; cikel ≥ 9 : 1., 2., 8., 9. dan 21-dnevnega cikla)
Začetni odmerek	20 mg	10 mg
Raven odmerka -1	12 mg	6 mg
Raven odmerka -2	8 mg	4 mg

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

V primeru trajne ukinitve katerega koli zdravila, ki je del režima zdravljenja, je nadaljnje dajanje preostalih zdravil prepuščeno zdravnikovi presoji.

- Pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom

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

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

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

Prilagajanje ali prekinitev odmerjanja pomalidomida

Navodila o prekinitvah ali zmanjšanjih odmerkov zaradi neželenih učinkov, povezanih s pomalidomidom, so opisana v preglednici 2 in 3.

Prilagajanje ali prekinitev odmerjanja deksametazona

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

Preglednica 6. Zmanjševanje odmerka deksametazona

Raven odmerka	Starost ≤ 75 let 1., 8., 15. in 22. dan vsakega 28-dnevnega cikla	Starost > 75 let 1., 8., 15. in 22. dan vsakega 28-dnevnega cikla
---------------	---	--

Začetni odmerek	40 mg	20 mg
Raven odmerka -1	20 mg	12 mg
Raven odmerka -2	10 mg	8 mg

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Odmerka pomalidomida ni treba prilagajati.

Pomalidomid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom

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

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

Pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom

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

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

Okvara jeter

Bolniki s skupno ravno bilirubina v serumu $> 1,5$ x zgornja meja normalnega območja (ULN – Upper Limit of Normal range) so bili izključeni iz kliničnih študij. Okvara jeter zmerno vpliva na farmakokinetiko pomalidomida (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z okvaro jeter, opredeljeno po Child-Pughovih kriterijih, ni potrebna prilagoditev začetnega odmerka pomalidomida. Vendar je treba bolnike z okvaro jeter skrbno spremljati glede neželenih učinkov in po potrebi zmanjšati odmerek ali prekiniti uporabo pomalidomida.

Okvara ledvic

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

Pediatrska populacija

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

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

Način uporabe

Peroralna uporaba.

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

Kapsul, ki vsebujejo pomalidomid, se ne sme potisniti skozi folijo pretisnega omota, ker se lahko poškodujejo. Kapsulo je treba vzeti ven tako, da se odlepi folijo s prej odtrganega pretisnega razdelka.

4.3 Kontraindikacije

- Nosečnost.
- Ženske v rodni dobi, če niso izpolnjeni vsi pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Moški bolniki, ki niso sposobni slediti zahtevanim kontracepcijskim ukrepom ali ravnati v skladu z njimi (glejte poglavje 4.4).
- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Teratogenost

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

Pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (PPN; PPP – Pregnancy Prevention Programme) morajo biti izpolnjeni za vse bolnice, razen če obstajajo zanesljivi dokazi, da bolnica ne more zanositi.

Merila za ženske, ki niso v rodni dobi

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

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

Svetovanje

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

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

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

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

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

jemljejo pomalidomid, izpolnjevati naslednje pogoje:

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

Kontracepcija

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

Primeri ustreznih kontracepcijskih metod so:

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

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

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

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

Test nosečnosti

V skladu z lokalno prakso je treba pri ženskah v rodni dobi opraviti test nosečnosti pod zdravniškim nadzorom, z občutljivostjo vsaj 25 m i.e./ml, kot je opisano spodaj. Ta zahteva vključuje ženske v rodni dobi, ki upoštevajo popolno in neprekinjeno abstinenco. V idealnem primeru se test nosečnosti, predpisovanje recepta in izdaja zdravila opravijo na isti dan. Izdaja zdravila, ki vsebuje pomalidomid, ženskam v rodni dobi, naj bo v roku 7 dni od predpisa recepta.

Pred začetkom zdravljenja

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

Sledenje in konec zdravljenja

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

Dodatni previdnostni ukrepi

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

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

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

Izobraževalna gradiva, omejitve glede predpisovanja in izdajanja

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

Hematološki dogodki

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

Trombembolični dogodki

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

Bolezni ščitnice

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

Periferna nevropatija

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

Pomembna motnja v delovanju srca

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

Sindrom tumorske lize

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

Druge primarne malignosti

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

Alergijske reakcije in hude kožne reakcije

Pri uporabi pomalidomida so poročali o angioedemu, anafilaktični reakciji in hudih dermatoloških reakcijah, vključno s SJS, TEN in DRESS (glejte poglavje 4.8). Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, morajo bolnike opozoriti na znake in simptome teh reakcij in jim svetovati, naj ob pojavu teh

simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč. Pomalidomid je treba ukiniti pri eksfoliativnem ali buloznem izpuščaju ali če obstaja sum na SJS, TEN ali DRESS in ga po ukinitvi zaradi teh reakcij ne smemo spet začeti dajati. Bolniki s predhodnimi resnimi alergijskimi reakcijami med zdravljenjem s talidomidom ali lenalidomidom so bili izključeni iz kliničnih študij. Pri takih bolnikih je morda tveganje za preobčutljivostne reakcije večje in ne smejo dobivati pomalidomida. Pri kožnih izpuščajih 2. do 3. stopnje je treba razmisliti o prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja s pomalidomidom. V primeru angioedema in anafilaktične reakcije je treba zdravljenje s pomalidomidom trajno ukiniti.

Omotičnost in zmedenost

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

Intersticijska pljučna bolezen (IPB)

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

Bolezni jeter

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

Infekcije

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

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

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

Diagnostika PML mora temeljiti na nevrološkem pregledu, magnetnoresonančnem slikanju možganov in preiskavi cerebrospinalnega likvorja glede prisotnosti DNK virusa JC (JCV) z verižno reakcijo s polimerazo (PCR) ali na biopsiji možganov s preiskavo glede prisotnosti JCV. Negativen test PCR na

prisotnost JCV ne izključuje PML. Če ni mogoče postaviti alternativne diagnoze, bosta morda potrebna dodatno spremljanje in diagnostika.

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

Pomožni snovi z znanim učinkom

Natrij

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

Izomalt

Zdravilo Pomalidomid Krka vsebuje izomalt. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek pomalidomida na druga zdravila

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

Učinek drugih zdravil na pomalidomid

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

Deksametazon

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

Učinek deksametazona na varfarin ni znan. Med zdravljenjem se svetuje pozorno spremljanje koncentracije varfarina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati zanesljivo kontracepcijsko metodo. Če ženska, ki se zdravi s pomalidomidom, zanosi, je treba zdravljenje nemudoma ustaviti in bolnico napotiti k zdravniku.

specialistu za teratologijo ali k zdravniku z izkušnjami v teratologiji, da oceni stanje in bolnici ustrezno svetuje. Če zanosi partnerica moškega, ki jemlje pomalidomid, je priporočljivo, da se ženska partnerica napoti k zdravniku specialistu za teratologijo ali k zdravniku z izkušnjami v teratologiji, da oceni stanje in ji ustrezno svetuje. Pomalidomid je prisoten v človeški spermi. Zato morajo kot previdnostni ukrep vsi moški, ki se zdravijo s pomalidomidom, med zdravljenjem, prekinitvami odmerjanja in 7 dni po koncu zdravljenja uporabljati kondome, če je njihova partnerica noseča ali v rodni dobi in ne uporablja kontracepcije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Nosečnost

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pomalidomid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom

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

Pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom

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

(41,7 %), anemijo (27 %) in trombocitopenijo (20,7 %); infekcijske in parazitske bolezni, vključno s pljučnico (9 %); splošne težave in spremembe na mestu aplikacije, vključno z utrujenostjo (4,7 %), pireksijo (3 %) in perifernim edemom (1,3 %). Resni neželeni učinek, o katerem so poročali najpogosteje, je bila pljučnica (9,3 %). Med drugimi resnimi neželenimi učinki, o katerih so poročali, so bili febrilna nevtropenija (4,0 %), nevtropenija (2,0 %), trombocitopenija (1,7 %) in VTE (1,7 %).

Neželeni učinki so se ponavadi pojavljali pogosteje v prvih 2 ciklih zdravljenja s pomalidomidom.

Seznam neželenih učinkov

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

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

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

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

okužbe sečil	zelo pogosti	pogosti	-	-
nazofaringitis	-	-	pogosti	-
herpes zoster	-	-	pogosti	občasni
reaktivacija hepatitisa B	-	-	neznana pogostnost*	neznana pogostnost*
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)				
bazalnocelični karcinom	pogosti	občasni	-	-
bazalnocelični karcinom kože	-	-	občasni	občasni
ploščatocelični karcinom kože	-	-	občasni	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				
nevtropenija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
trombocitopenija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
levkopenija	zelo pogosti	pogosti	zelo pogosti	pogosti
anemija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
febrilna nevtropenija	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
limfopenija	pogosti	pogosti	-	-
pancitopenija	-	-	pogosti*	pogosti*
Bolezni imunskega sistema				
angioedem	-	-	pogosti*	občasni*
urtikarija	-	-	pogosti*	občasni*
anafilaktična reakcija	neznana pogostnost*	neznana pogostnost*	-	-
zavrnitev presajenega solidnega organa	neznana pogostnost*	-	-	-
Bolezni endokrinega sistema				
hipotiroidizem	občasni*	-	-	-
Presnovne in prehranske motnje				
hipokaliemija	zelo pogosti	pogosti	-	-
hiperglikemija	zelo pogosti	pogosti	-	-
hipomagneziemija	pogosti	pogosti	-	-
hipokalciemija	pogosti	pogosti	-	-
hipofosfatemija	pogosti	pogosti	-	-
hiperkaliemija	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
hiperkalcemija	pogosti	pogosti	-	-

hiponatriemija	-	-	pogosti	pogosti
zmanjšan apetit	-	-	zelo pogosti	občasni
hiperurikemija	-	-	pogosti*	pogosti*
sindrom tumorske lize	-	-	občasni*	občasni*
Psihiatrične motnje				
nespečnost	zelo pogosti	pogosti	-	-
depresija	pogosti	pogosti	-	-
stanje zmedenosti	-	-	pogosti	pogosti
Bolezni živčevja				
periferna senzorična nevropatija	zelo pogosti	pogosti	pogosti	občasni
omotica	zelo pogosti	občasni	pogosti	občasni
tremor	zelo pogosti	občasni	pogosti	občasni
sinkopa	pogosti	pogosti	-	-
periferna senzorično-motorična nevropatija	pogosti	pogosti	-	-
parestezija	pogosti	-	-	-
disgevizija	pogosti	-	-	-
zmanjšana stopnja zavesti	-	-	pogosti	pogosti
intrakranialna krvavitev	-	-	pogosti*	občasni*
cerebrovaskularni insult	-	-	občasni*	občasni*
Očesne bolezni				
katarakta	pogosti	pogosti	-	-
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				
vrtočlavičica	-	-	pogosti	pogosti
Srčne bolezni				
atrijska fibrilacija	zelo pogosti	pogosti	pogosti*	pogosti*
popuščanje srca	-	-	pogosti*	pogosti*
miokardni infarkt	-	-	pogosti*	občasni*
Žilne bolezni				
globoka venska tromboza	pogosti	občasni	pogosti	občasni
hipotenzija	pogosti	pogosti	-	-
hipertenzija	pogosti	pogosti	-	-

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
dispneja	zelo pogosti	pogosti	zelo pogosti	pogosti
kašelj	zelo pogosti	-	zelo pogosti	občasni
pljučna embolija	pogosti	pogosti	pogosti	občasni
epistaksa	-	-	pogosti*	občasni*
intersticijska pljučna bolezen	-	-	pogosti*	občasni*
Bolezni prebavil				
driska	zelo pogosti	pogosti	zelo pogosti	pogosti
bruhanje	zelo pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
navzea	zelo pogosti	občasni	zelo pogosti	občasni
zaprtje	zelo pogosti	pogosti	zelo pogosti	pogosti
bolečina v trebuhu	zelo pogosti	pogosti	-	-
bolečina v zgornjem delu trebuha	pogosti	občasni	-	-
stomatitis	pogosti	občasni	-	-
suha usta	pogosti	-	-	-
napihnjen trebuh	pogosti	občasni	-	-
gastrointestinalna krvavitev	-	-	pogosti	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
hiperbilirubinemija	-	-	občasni	občasni
hepatitis	-	-	občasni*	-
Bolezni kože in podkožja				
izpuščaj	zelo pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
pruritus	-	-	pogosti	-
reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi	-	-	neznana pogostnost*	neznana pogostnost*
toksična epidermalna nekroliza	-	-	neznana pogostnost*	neznana pogostnost*
Stevens-Johnsonov sindrom	-	-	neznana pogostnost*	neznana pogostnost*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
mišična šibkost	zelo pogosti	pogosti	-	-
bolečina v hrbtu	zelo pogosti	pogosti	-	-
bolečina v kosteh	pogosti	občasni	zelo pogosti	pogosti
mišični spazmi	zelo pogosti	-	zelo pogosti	občasni

Bolezni sečil				
akutna okvara ledvic	pogosti	pogosti	-	-
kronična okvara ledvic	pogosti	pogosti	-	-
zastajanje urina	pogosti	pogosti	pogosti	občasni
odpoved ledvic	-	-	pogosti	pogosti
Motnje reprodukcije in dojk				
bolečina v medenici			pogosti	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
utrujenost	zelo pogosti	pogosti	zelo pogosti	pogosti
pireksija	zelo pogosti	pogosti	zelo pogosti	pogosti
periferni edemi	zelo pogosti	pogosti	zelo pogosti	pogosti
nekardialna bolečina v prsnem košu	pogosti	pogosti	-	-
edemi	pogosti	pogosti	-	-
Preiskave				
zvišana raven alanin aminotransferaze	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
zmanjšana telesna masa	pogosti	pogosti	-	-
zmanjšanje števila nevtrofilcev	-	-	pogosti	pogosti
zmanjšanje števila levkocitov	-	-	pogosti	pogosti
zmanjšanje števila trombocitov	-	-	pogosti	pogosti
zvišanje ravni sečne kisline v krvi	-	-	pogosti*	občasni*
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih				
padec	pogosti	pogosti	-	-

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

Opis izbranih neželenih učinkov

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

Teratogenost

Pomalidomid je strukturno soroden talidomidu. Talidomid je znana za človeka teratogena učinkovina, ki povzroča hude, življenje ogrožajoče okvare ploda. Ugotovili so, da je pomalidomid teratogen pri podganah in kuncih, če se daje v obdobju glavne organogeneze (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Pri jemanju pomalidomida med nosečnostjo se pri ljudeh pričakuje teratogeni učinek (glejte poglavje 4.4).

Nevtropenija in trombocitopenija

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

resna.

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

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

Nevtropenija in trombocitopenija sta se ponavadi pojavljali pogostejše v prvih 2 ciklih zdravljenja s pomalidomidom bodisi v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom ali v kombinaciji z deksametazonom.

Okužbe

Okužbe so bile najpogostejša nehematološka toksičnost.

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

Trombembolični dogodki

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

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

Periferna nevropatija – pomalidomid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom

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

Periferna nevropatija – pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom

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

Krvavitve

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

Alergijske reakcije in hude kožne reakcije

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

Pediatrična populacija

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Raziskali so dajanje enkratnih odmerkov pomalidomida do 50 mg zdravim prostovoljcem, pri čemer niso poročali o resnih neželenih učinkih, povezanih s prevelikim odmerjanjem. Raziskali so večkratno dajanje odmerkov do 10 mg enkrat na dan bolnikom z diseminiranim plazmocitomom, pri čemer niso poročali o resnih neželenih učinkih, povezanih s prevelikim odmerjanjem. Toksičnost, ki je omejevala odmere, je bila mielosupresija. V študijah so ugotovili, da se pomalidomid odstrani s hemodializo.

V primeru prevelikega odmerjanja se svetuje podpora nega.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Pomalidomid deluje tumoricidno neposredno proti plazmocitomu, ima imunomodulatorno aktivnost ter zavira podporo stromalnih celic za celično rast tumorja diseminiranega plazmocitoma. Bolj natančno pomalidomid zavira proliferacijo in spodbuja apoptozo hematopoetskih tumorskih celic. Dodatno pomalidomid zavira proliferacijo celičnih linij diseminiranega plazmocitoma, neodzivnih na zdravljenje z lenalidomidom, in v sinergiji z deksametazonom povzroči apoptozo tumorskih celic celičnih linij, tako tistih odzivnih na zdravljenje z lenalidomidom in tistih neodzivnih na zdravljenje z lenalidomidom. Pomalidomid okrepi celično imunost, ki jo posredujejo celice T in naravne ubijalke, ter zavira nastajanje proinflammatoryh citokinov (npr. TNF- α in IL-6) z monociti. Pomalidomid zavira tudi angiogenezo, tako da blokira migracijo in adhezijo endotelijskih celic.

Pomalidomid se veže neposredno na beljakovino cereblon (CRBN), ki je del kompleksa ubikvitin ligaze E3, ki vključuje beljakovino, ki se veže na poškodbe deoksiribonukleinske kisline (DDB1 – DNA Damage-Binding protein 1), beljakovino CUL4 (CULlin 4) in transkripcijski faktor Roc-1 (Roc1 – Regulator of cullins-1), in lahko inhibira avto-ubikvitinacijo CRBN v kompleksu. Ubikvitin ligaze E3 so odgovorne za poli-ubikvitinacijo različnih substratnih beljakovin in lahko deloma razložijo pleiotropne celične učinke, ki jih ugotavljamo pri zdravljenju s pomalidomidom.

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

Pomalidomid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom

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

Bolnikom v skupini pom+btz+NO-deks so dajali 4 mg pomalidomida peroralno na 1. do 14. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Bortezomib (1,3 mg/m²/odmerek) so dajali bolnikom v obeh skupinah študije na 1., 4., 8. in 11. dan 21-dnevnega cikla v 1. do 8. ciklu; in na 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla v 9. ciklu in naprej. Nizkoodmerni deksametazon (20 mg/dan [$\leq$ 75 let starosti] ali 10 mg/dan [$>$ 75 let starosti]) so dajali bolnikom v obeh skupinah študije na 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. in 12. dan 21-dnevnega cikla v 1. do 8. ciklu; in na 1., 2., 8. in 9. dan vsakega naslednjega 21-dnevnega cikla od 9. cikla naprej. Po potrebi so zaradi obvladovanja toksičnosti zmanjševali odmerke in začasno prekinili zdravljenje ali prenehali z njim (glejte poglavje 4.2).

Primarni končni cilj študije za dokaz učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – Progression Free Survival), ki ga je ocenjeval neodvisni presojevalni odbor (IRAC – Independent Response Adjudication Committee) po kriterijih IMWG (International Myeloma Working Group) pri populaciji z namenom zdravljenja (ITT – Intention To Treat). Po medianem času spremljanja 15,9 meseca je bil v skupini pom+btz+NO-deks mediani čas PFS 11,20 meseca (95 % IZ: 9,66; 13,73). V skupini btz+NO-deks je bil mediani čas PFS 7,1 meseca (95 % IZ: 5,88; 8,48).

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

Preglednica 8. Povzetek celotnih podatkov učinkovitosti

	pom+btz+NO-deks (N = 281)	btz+NO-deks (N = 278)
PFS (meseci)		
Mediani ^a čas (95 % IZ) ^b	11,20 (9,66; 13,73)	7,10 (5,88; 8,48)
HR ^c (95 % IZ), vrednost p ^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 % IZ) ^e , vrednost p ^f	5,02 (3,35; 7,52); $< 0,001$	
DoR (meseci)		
Mediani ^a čas (95 % IZ) ^b	13,7 (10,94; 18,10)	10,94 (8,11; 14,78)

HR ^c (95 % IZ)	0,76 (0,56; 1,02)
---------------------------	-------------------

btz = borteomib; IZ = interval zaupanja; CR = popolni odziv (Complete Response); DoR = trajanje odziva (Duration of Response); HR = razmerje tveganja (Hazard Ratio); NO-deks = nizkoodmerni deksametazon; OR = razmerje verjetnosti (Odds Ratio); ORR = celotna odzivnost (Overall Response Rate); PFS = preživetje brez napredovanja (Progression Free Survival); pom = pomalidomid; PR = delni odziv (Partial Response); sCR = prepričljiv popolni odziv (stringent Complete Response); VGPR = zelo dober delni odziv (Very Good Partial Response).

^a Mediana temelji na Kaplan-Meierjevi oceni.

^b 95 % IZ okrog mediane.

^c Na podlagi Coxovega modela proporcionalnih tveganj.

^d Vrednost p temelji na stratificiranem testu log-rank.

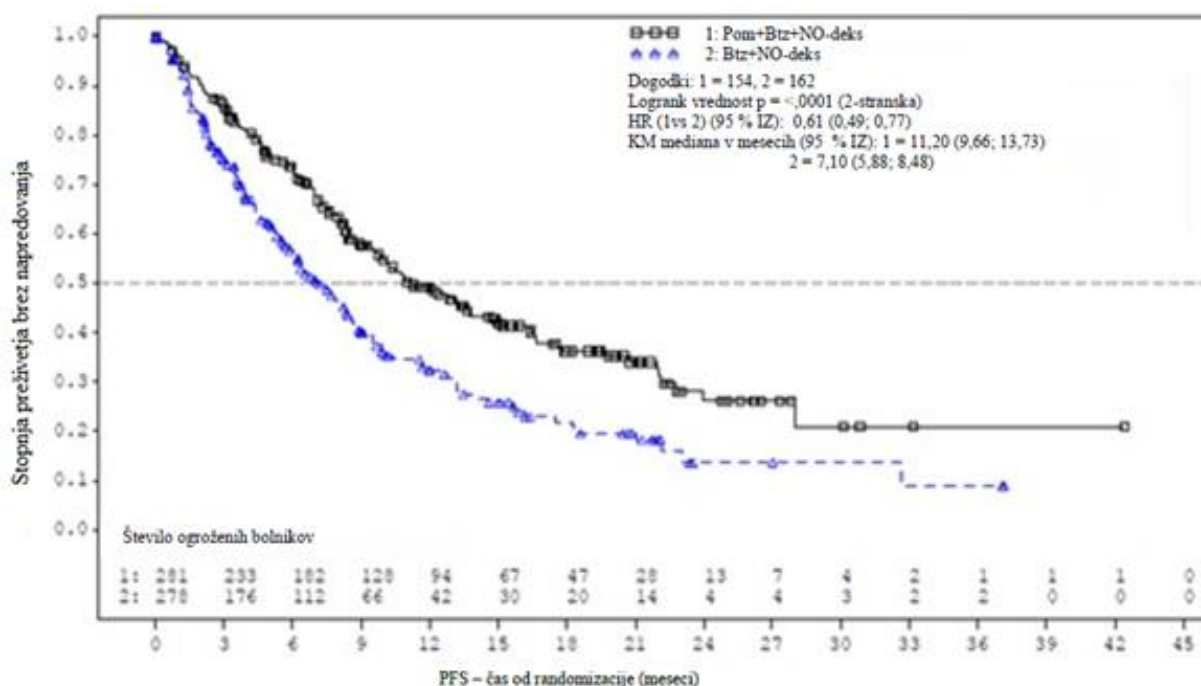
^e Razmerje verjetnosti velja za pom+btz+NO-deks : btz+NO-deks.

^f Vrednost p temelji na testu CMH (Cochran–Mantel–Haenszel), stratificiranem po starosti (≤ 75 v primerjavi z > 75), predhodnem številu zdravljenj proti plazmocitomu (1 v primerjavi z > 1) in ravni mikroglobulina beta-2 ob presejanju ($< 3,5$ mg/l v primerjavi z $\geq 3,5$ mg/l — $\leq 5,5$ mg/l v primerjavi z $> 5,5$ mg/l).

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

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

Slika 1. Preživetje brez napredovanja bolezni na podlagi IRAC-ovega pregleda odzivov na podlagi kriterijev po IMWG (stratificirani test log-rank) (populacija ITT)



Datum zaključka zbiranja podatkov: 26. oktober 2017

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

Pomalidomid v kombinaciji z deksametazonom

Učinkovitost in varnost pomalidomida v kombinaciji z deksametazonom so ocenili v multicentrični,

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

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

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

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

PFS je povzeto v preglednici 9 za populacijo ITT. Kaplan-Meierjeva krivulja za PFS za populacijo ITT je na sliki 2.

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

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

Opomba: IZ = interval zaupanja; IRAC (Independent Review Adjudication Committee) = neodvisni presojevalni odbor; NE (Not Estimable) = ni mogoče oceniti.

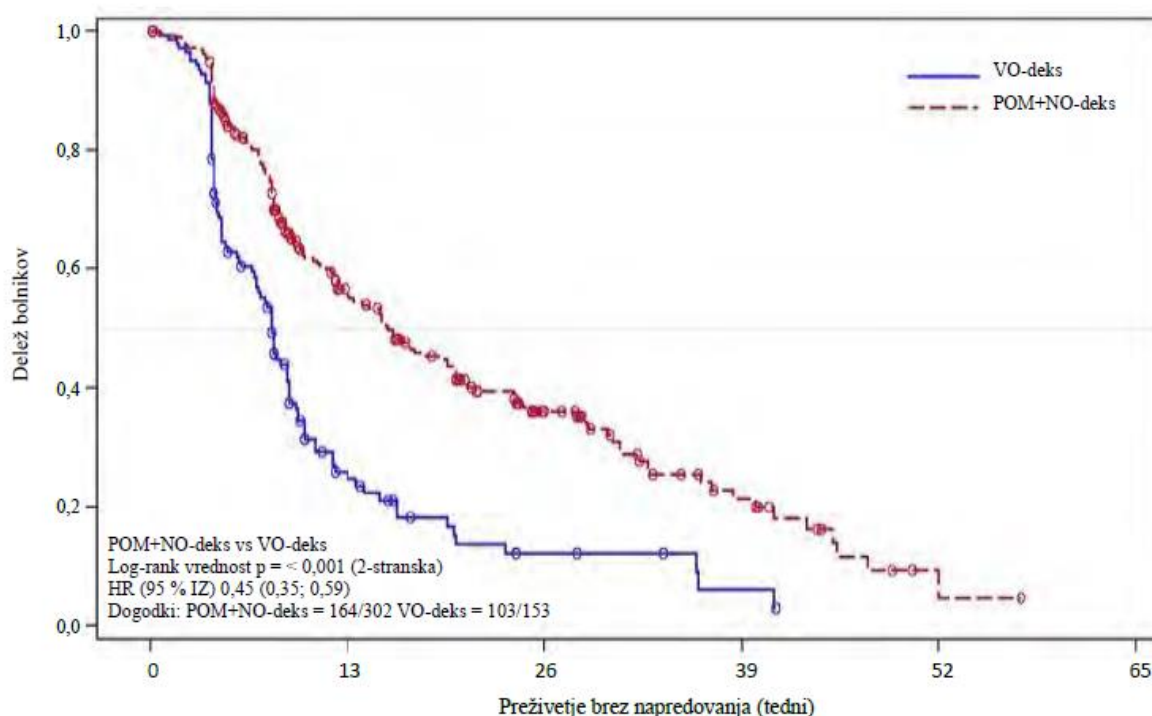
^aMediana temelji na Kaplan-Meierjevi oceni.

^b95 % interval zaupanja pri mediani časa preživetja brez napredovanja.

^cNa podlagi modela sorazmernih ogroženosti po Coxu s primerjavo funkcij tveganja, povezanih z zdravljenimi skupinami, stratificiranimi po starosti ($\leq$ 75 v primerjavi z > 75), bolezni populacije (neodzivni na lenalidomid in bortezomib v primerjavi z odzivnimi na obe učinkovini) in predhodnem številu terapij proti plazmocitomu (= 2 v primerjavi z > 2).

^dVrednost p temelji na stratificiranem testu log-rank z enakimi stratifikacijskimi faktorji kot zgornji Coxov model.
Datum zaključka zbiranja podatkov: 7. sept. 2012

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



Datum zaključka zbiranja podatkov: 7. sept. 2012

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

Celokupno preživetje je povzeto v preglednici 10 za populacijo ITT. Kaplan-Meierjeva krivulja za celokupno preživetje za populacijo ITT je na sliki 3.

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

Preglednica 10. Celokupno preživetje: populacija ITT

	Statistika	pom+NO-deks (N = 302)	VO-deks (N = 153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzurirano	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Umrli	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Čas preživetja (tedni)	Mediana ^a	NE	34,0
	Dvostranski 95 % IZ ^b	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]

Razmerje tveganja (pom+NO-deks : VO-deks) [dvostranski 95 % IZ ^c]	0,53 [0,37; 0,74]
Test log-rank dvostranska vrednost p ^d	< 0,001

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

^a Mediana temelji na Kaplan-Meierjevi oceni (mediana KM).

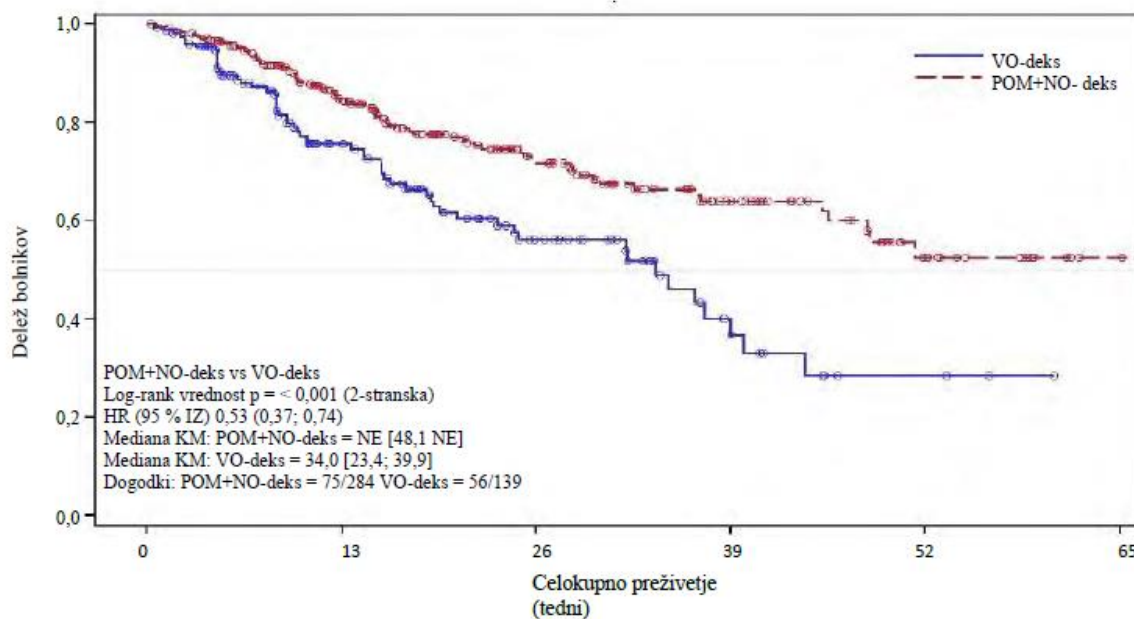
^b 95 % interval zaupanja glede mediane časa celokupnega preživetja.

^c Na podlagi modela sorazmernih ogroženosti po Coxu s primerjavo funkcij tveganja, povezanih z zdravljenimi skupinami.

^d Vrednost p temelji na nestratificiranem testu log-rank.

Datum zaključka zbiranja podatkov: 7. sept. 2012

Slika 3. Kaplan-Meierjeva krivulja za celokupno preživetje (populacija ITT)



Datum zaključka zbiranja podatkov: 7. sept. 2012

Pediatrična populacija

Največji tolerirani odmerek v odprti študiji faze I z eno skupino bolnikov, s povečevanjem odmerka, in/ali priporočeni odmerek v fazi II uporabe pomalidomida, pri pediatričnih bolnikih, je bil določen kot 2,6 mg/m²/dan peroralno na 1. do 21. dan ponavljajočega 28-dnevnega cikla.

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

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Pomalidomid je pri zdravih osebah, ki so prejele enkratni peroralni odmerek [^{14}C]-pomalidomida (2 mg), *in vivo* glavna spojina v obtoku (približno 70 % radioaktivnosti v plazmi). Presnovki niso bili prisotni z > 10 % glede na izhodno ali skupno radioaktivnost v plazmi.

Prevladujoča presnovna pot izločene radioaktivnosti je hidroksilacija s sledečo glukuronidacijo ali hidroliza. *In vitro* sta bila encima CYP1A2 in CYP3A4 opredeljena kot primarna encima, ki sodelujeta v hidroksilaciji pomalidomida, ki jo posreduje encim CYP, z dodatnimi manjšimi prispevki encimov CYP2C19 in CYP2D6. *In vitro* je pomalidomid tudi substrat P-glikoproteina. Sočasno dajanje s ketokonazolom, ki je močan zaviralec encima CYP3A4/5 in P-gp, ali karbamazepinom, ki je močan induktor CYP3A4/5, ni imelo klinično pomembnega učinka na izpostavljenost pomalidomidu. Sočasno dajanje fluvoksamina, ki je močan zaviralec encima CYP1A2, s pomalidomidom v prisotnosti ketokonazola je povečalo srednjo izpostavljenost pomalidomidu za 107 % z 90 % intervalom zaupanja [91 % do 124 %] v primerjavi s pomalidomidom v kombinaciji s ketokonazolom. V drugi študiji, v kateri so ocenjevali prispevek zaviralca CYP1A2 samega k spremembam presnove, je sočasno dajanje fluvoksamina samega s pomalidomidom zvečalo srednjo izpostavljenost pomalidomidu za 125 % z 90 % intervalom zaupanja [98 % do 157 %] v primerjavi z uporabo samo pomalidomida. Pri sočasnem dajanju močnih zaviralcev encima CYP1A2 (npr. ciprofloksacin, enoksacin in fluvoksamin) s pomalidomidom zmanjšajte odmerek pomalidomida za 50 %. Uporaba pomalidomida pri kadilcih, pri čemer je znano, da kajenje tobaka inducira izoobliko CYP1A2, ni klinično pomembno vplivalo na izpostavljenost pomalidomidu v primerjavi s to izpostavljenostjo pri nekadilcih.

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

Izločanje

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

Po enkratnem peroralnem dajanju [^{14}C]-pomalidomida (2 mg) zdravim osebam se je v urinu izločilo

približno 73 % in v blatu približno 15 % radioaktivno označenega odmerka, s približno 2 % odmerka, označenega z radioaktivnim izotopom ogljika, kot pomalidomida v seču in 8 % kot pomalidomida v blatu.

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

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

Populacijska farmakokinetika (FK)

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike, z uporabo dvoprostorskega modela, so imele zdrave osebe in bolniki z diseminiranim plazmocitomom primerljiv navidezni očistek (Cl/F) in navidezni centralni volumen porazdelitve (V_2/F). V perifernih tkivih so pomalidomid prednostno privzemali tumorji, pri čemer sta bila navidezni periferni porazdelitveni očistek (Q/F) oziroma navidezni periferni volumen porazdelitve (V_3/F) 3,7-krat oziroma 8-krat večja kot pri zdravih preiskovancih.

Pediatrična populacija

Po enkratnem peroralnem odmerku pomalidomida pri otrocih in mladih odraslih s ponavljajočim ali progresivnim primarnim možganskim tumorjem je bila mediana vrednost t_{max} 2 do 4 ure po odmerku in je ustrezala vrednostim geometrične sredine C_{max} (KV %): 74,8 (59,4 %) ng/ml pri odmerku 1,9 mg/m², 79,2 (51,7 %) ng/ml pri odmerku 2,6 mg/m² in 104 (18,3 %) ng/ml pri odmerku 3,4 mg/m². Vrednosti AUC_{0-24} in AUC_{0-inf} so sledile podobnim trendom, s skupno izpostavljenostjo v razponu približno 700 do 800 h·ng/ml pri manjših 2 odmerkih in približno 1200 h·ng/ml pri večjem odmerku. Ocenjen razpolovni čas je bil v razponu približno od 5 do 7 ur. Ni bilo jasnih trendov, ki bi jih lahko pripisali stratifikaciji po starosti in uporabi steroidov pri največjem toleriranem odmerku. Podatki na splošno kažejo, da se je vrednost AUC povečevala skoraj sorazmerno z večanjem odmerka pomalidomida, medtem ko je bilo povečanje vrednosti C_{max} načeloma manjše od sorazmernega.

Farmakokinetika pomalidomida po peroralnem dajanju odmerkov v ravneh od 1,9 mg/m²/dan do 3,4 mg/m²/dan je bila določena pri 70 bolnikih, starih od 4 do 20 let, v integrirani analizi študij faze I in faze II pri ponavljajočih ali progresivnih možganskih tumorjih pri pediatričnih bolnikih. Profili koncentracije pomalidomida tekom časa so bili ustrezno opisani z enoprostorskim farmakokinetičnim modelom z absorpcijo in izločanjem prvega reda. Pomalidomid je pokazal linearno in časovno nespremenljivo farmakokinetiko z zmerno variabilnostjo. Običajne vrednosti navideznega očistka (Cl/F), navideznega centralnega volumna porazdelitve (V_c/F), hitrostne konstante absorpcije (K_a) in časovnega zamika absorpcije pomalidomida so bile 3,94 l/h, 43,0 l, 1,45 h⁻¹ oz. 0,454 h. Končni razpolovni čas izločanja pomalidomida je bil 7,33 ure. Razen telesne površine (BSA - Body Surface Area), nobena od preizkušanih neodvisnih spremenljivk, vključno s starostjo in spolom, ni vplivala na farmakokinetiko pomalidomida. Čeprav je bila telesna površina določena kot statistično značilna neodvisna spremenljivka pri vrednostih Cl/F in V_c/F pomalidomida, vpliv telesne površine na parametre izpostavljenosti ni bil ocenjen kot klinično pomemben.

Na splošno med otroki in odraslimi bolniki ni pomembne razlike v farmakokinetiki pomalidomida.

Starejši

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

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke študije pri ponavljajočih odmerkih

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

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

Genotoksičnost/kancerogenost

Pomalidomid v preskusih mutagenosti pri bakterijah in sesalcih ni bil mutagen in ni spodbudil kromosomske aberacije v limfocitih periferne krvi pri ljudeh ali nastajanja mikronukleusov v polikromatskih eritrocitih v kostnem mozgu podgan, ki so jim dajali odmerke do 2000 mg/kg/dan. Študij kancerogenosti niso izvedli.

Plodnost in zgodnji razvoj zarodka

V študiji plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka pri podganah so pomalidomid dajali samcem in samicam v odmerkih 25, 250 in 1000 mg/kg/dan. Pregled v maternici na 13. dan gestacije je pokazal znižano srednjo vrednost števila zarodkov, sposobnih preživetja, in večjo izgubo po ugnezditvi pri vseh ravneh odmerkov. Zato je bila NOAEL za te opazovane učinke < 25 mg/kg/dan (AUC_{24h} je bila 39 960 ng•h/ml (nanogram•ura/mililitri) pri tem najmanjšem testiranem odmerku, razmerje izpostavljenosti pa je bilo 99-kratnik glede na 4 mg klinični odmerek). Pri parjenju zdravljenih samcev v tej študiji z nezdravljenimi samicami so bili vsi parametri v maternici primerljivi s kontrolami. Na podlagi teh rezultatov so opazovane učinke pripisali zdravljenju samic.

Razvoj zarodka/plodu

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

V tej študiji niso opazili toksičnosti za mater. Zato je bila NOAEL za samico mater 1000 mg/kg/dan in NOAEL za razvojno toksičnost < 25 mg/kg/dan (AUC_{24h} je bila 34 340 ng•h/ml na 17. dan gestacije pri tem najmanjšem testiranem odmerku, razmerje izpostavljenosti pa je bilo 85-kratnik glede na 4 mg klinični odmerek). Pri kuncih so razponi odmerka pomalidomida od 10 do 250 mg/kg povzročili embriofetalne razvojne malformacije. Pri vseh odmerkih z močnim zvečanjem pri 250 mg/kg/dan so opazili zvečanje pojavnosti srčnih anomalij. Pri odmerkih 100 in 250 mg/kg/dan so opazili rahlo zvečanje pojavnosti izgub po ugnezditvi in rahlo zmanjšanje telesne mase zarodkov. Pri odmerku 250 mg/kg/dan so malformacije zarodka vključevale anomalije udov (zviti in/ali obrnjeni sprednji in/ali zadnji udi, nepritrjeni ali odsotni prsti) in s tem povezane malformacije okostja (neokostenela dlančnica, nepravilna prstnica in dlančnica, odsotni prsti, neokostenela prstnica in kratka, neokostenela ali zvita golenica); zmerno dilatacijo lateralnega možganskega ventrikla; nenormalen položaj desne subklavijske arterije; odsotnost vmesnega pljučnega lobusa; nizko lego ledvic; spremenjeno morfologijo jeter; nepopolno ali neokostenelo medenico; zvišano povprečje odvečnih torakalnih reber in zmanjšano povprečje okostenelih nartov. Pri odmerkih 100 in 250 mg/kg/dan so opazili rahlo zmanjšano pridobivanje telesne mase matere, znatno znižanje ravni trigliceridov in znatno znižanje absolutne in relativne mase vranice. NOAEL za mater je bila 10 mg/kg/dan, razvojna NOAEL pa je bila < 10 mg/kg/dan (AUC_{24h} je bila 418 ng•h/ml na 19. dan gestacije pri tem najmanjšem testiranem odmerku, kar je podobno kot pri 4 mg kliničnem odmerku).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

izomalt
krospovidon (vrsta A)
malo substituirana hidroksipropilceluloza
natrijev stearilfumarat

Ovojnica kapsule

Pomalidomid Krka 1 mg trde kapsule

želatina

titanov dioksid (E171)

rumeni železov oksid (E172)

indigotin (E132)

tiskarsko črnilo:

šelak

črni železov oksid (E172)

kalijev hidroksid

Pomalidomid Krka 2 mg trde kapsule

želatina

titanov dioksid (E171)

rumeni železov oksid (E172)

rdeči železov oksid (E172)

indigotin (E132)

tiskarsko črnilo:

šelak

titanov dioksid (E171)

kalijev hidroksid

Pomalidomid Krka 3 mg trde kapsule

želatina

titanov dioksid (E171)

rumeni železov oksid (E172)

indigotin (E132)

tiskarsko črnilo:

šelak

titanov dioksid (E171)

kalijev hidroksid

Pomalidomid Krka 4 mg trde kapsule

želatina

titanov dioksid (E171)

indigotin (E132)

tiskarsko črnilo:

šelak

titanov dioksid (E171)

kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Za otroke varni perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki, s folijo, ki se odlepi (OPA/Al/PVC//PET/Al), koledarsko pakiranje: 14 x 1 ali 21 x 1 trda kapsula, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Kapsul ne smete odpirati ali zdrobiti. Če pride prašek pomalidomida v stik s kožo, morate kožo takoj in temeljito sprati z milom in vodo. V primeru stika pomalidomida s sluznicami jih morate temeljito sprati z obilico vode.

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

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. Po koncu zdravljenja neuporabljeno zdravilo vrnite farmacevtu v lekarno.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

Pomalidomid Krka 1 mg trde kapsule

14 x 1 trda kapsula: EU/1/24/1832/001

21 x 1 trda kapsula: EU/1/24/1832/002

Pomalidomid Krka 2 mg trde kapsule

14 x 1 trda kapsula: EU/1/24/1832/003

21 x 1 trda kapsula: EU/1/24/1832/004

Pomalidomid Krka 3 mg trde kapsule

14 x 1 trda kapsula: EU/1/24/1832/005

21 x 1 hard capsule: EU/1/24/1832/006

Pomalidomid Krka 4 mg trde kapsule

14 x 1 trda kapsula: EU/1/24/1832/007

21 x 1 trda kapsula: EU/1/24/1832/008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. julij 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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