

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imnovid 1 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 1 mg pomalidomid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

Imnovid 1 mg hard kapsel: Mørkeblå, opak topp og gul, opak bunn, med "POML" i hvitt trykk og "1 mg" i svart trykk, størrelse 4, hard gelatinkapsel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Imnovid i kombinasjon med deksametason er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må startes og overvåkes av en lege som har erfaring med behandling av myelomatose.

Dosering

Anbefalt startdose av Imnovid er 4 mg én gang daglig tatt oralt på dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser. Anbefalt dose deksametason er 40 mg oralt én gang daglig på dagene 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers behandlingssyklus.

Doseringen fortsettes eller modifiseres på grunnlag av kliniske resultater og laboratorieresultater.

Behandling skal seponeres ved sykdomsprogresjon.

Doseendring eller -avbrudd for pomalidomid

Instrukser for doseavbrudd og -reduksjon for pomalidomid relatert til hematologiske bivirkninger er beskrevet i tabellen nedenfor:

- *Instrukser for doseendring for pomalidomid*

Toksisitet	Doseendring
Nøytropeni	
<ul style="list-style-type: none"> • ANC* < 0,5 x 10⁹/l eller febril nøytropeni (feber ≥ 38,5°C og ANC < 1 x 10⁹/l) 	Avbryt behandlingen med pomalidomid, følg CBC** ukentlig.
<ul style="list-style-type: none"> • ANC stiger igjen til ≥ 1 x 10⁹/l 	Gjenoppta behandlingen med pomalidomid med 3 mg daglig.
<ul style="list-style-type: none"> • For hvert etterfølgende fall <0,5 x 10⁹/l 	Avbryt behandlingen med pomalidomid
<ul style="list-style-type: none"> • ANC stiger igjen til ≥ 1 x 10⁹/l 	Gjenoppta behandlingen med pomalidomid med 1 mg mindre enn forrige dose.
Trombocytopeni	
<ul style="list-style-type: none"> • Blodplatetall < 25 x 10⁹/l 	Avbryt behandlingen med pomalidomid, følg CBC** ukentlig
<ul style="list-style-type: none"> • Blodplatetall stiger igjen til ≥ 50 x 10⁹/l 	Gjenoppta behandlingen med pomalidomid med 3 mg daglig
<ul style="list-style-type: none"> • For hvert etterfølgende fall <25 x 10⁹/l 	Avbryt behandlingen med pomalidomid
<ul style="list-style-type: none"> • Blodplatetall stiger igjen til ≥ 50 x 10⁹/l 	Gjenoppta behandlingen med pomalidomid med 1 mg mindre enn forrige dose

*ANC – Absolutt nøytrofilfall, **CBC – full blodtelling

For å starte en ny syklus med pomalidomid, må nøytrofilallet være ≥ 1 x 10⁹/l og blodplatetallet må være ≥ 50 x 10⁹/l.

Ved nøytropeni bør legen vurdere å bruke vekstfaktorer.

For andre bivirkninger grad 3 eller 4 som anses å være relaterte til pomalidomid, skal behandlingen avbrytes og startes igjen med 1 mg mindre enn forrige dose etter at en bivirkning etter legens vurdering er redusert til ≤ grad 2.

Dersom bivirkninger oppstår etter dosereduksjon til 1 mg, skal legemidlet seponeres.

Avbrudd eller seponering av pomalidomidbehandling bør vurderes ved hudutslett av grad 2-3. Pomalidomid må seponeres permanent ved angioødem, utslett grad 4, eksfoliativt eller bulløst utslett, og bør ikke gjenopptas etter seponering som skyldes disse bivirkningene.

Dersom sterke CYP1A2-hemmere (f.eks. ciprofloksacin, enoksacin og fluvoksamin) gis samtidig med pomalidomid, bør pomalidomiddosen reduseres med 50 %.

- *Instrukser for doseendring for deksametason*

Toksisitet	Doseendring
Dyspepsi = grad 1-2	Behold dosen og behandle med histamin (H ₂)-blokkere eller tilsvarende. Reduser med ett dosenivå dersom symptomene vedvarer.
Dyspepsi ≥ grad 3	Avbryt doseringen til symptomene er under kontroll. Legg til H ₂ -blokker eller tilsvarende og reduser ett dosenivå når doseringen startes igjen.
Ødem ≥ grad 3	Bruk diuretika etter behov og reduser dosen med ett dosenivå.

Toksisitet	Doseendring
Forvirring eller stemningsleieendring \geq grad 2	Avbryt doseringen til symptomene opphører. Når doseringen startes igjen reduseres dosen med ett dosenivå.
Muskelsvakhet \geq grad 2	Avbryt doseringen til muskelsvakhet \leq grad 1. Start igjen med en dose redusert med ett nivå.
Hyperglykemi \geq grad 3	Reduser dosen med ett dosenivå. Behandle med insulin eller orale hypoglykemiske midler etter behov.
Akutt pankreatitt	Seponer pasientens deksametasonbehandling.
Andre deksametasonrelaterte bivirkninger \geq grad 3	Stopp deksametasondoseringen til bivirkningen avtar til \leq grad 2. Gjenoppta med en dose redusert med ett nivå.

Dosereduksjonsnivåer for deksametason:

Dosereduksjonsnivå (\leq 75 år): Startdose 40 mg, dosenivå -1 20 mg, dosenivå -2 10 mg på dag 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers behandlingssyklus.

Dosereduksjonsnivå ($>$ 75 år): Startdose 20 mg, dosenivå -1 12 mg, dosenivå-2 8 mg på dag 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers behandlingssyklus.

Dersom bedring fra toksisitet vedvarer i mer enn 14 dager, vil deksametasondosen bli redusert med ett dosenivå.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Imnovid hos barn i alderen 0–17 år ved indikasjonen myelomatose.

Eldre personer

Dosejustering er ikke nødvendig for pomalidomid. Hos pasienter $>$ 75 år er startdose av deksametason 20 mg én gang daglig på dagene 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers behandlingssyklus.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke påkrevd med dosejustering av pomalidomid for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. På hemodialysedager skal pasientene ta pomalidomiddosen etter hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med serumtotalbilirubin $>$ 2,0 mg/dl ble ekskludert fra kliniske studier. Nedsatt leverfunksjon har en lav effekt på farmakokinetikken til pomalidomid (se pkt. 5.2). Ingen justering av startdosen av pomalidomid er påkrevd hos pasienter med nedsatt leverfunksjon i henhold til Child-Pugh-klassifiseringen. Pasienter med nedsatt leverfunksjon skal imidlertid overvåkes nøye for bivirkninger, og reduksjon eller seponering av pomalidomidosen skal iverksettes ved behov.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Imnovid bør tas på samme tid hver dag. Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges (se pkt. 6.6). Dette legemidlet skal svelges helt, helst med vann, med eller uten mat. Dersom pasienten glemmer å ta en dose med Imnovid en dag, skal pasienten ta vanlig forskrevet dose som planlagt neste dag. Pasienten skal ikke justere dosen som erstatning for en glemt dose dagen før.

Det anbefales å trykke kun på den ene enden av kapselen for å ta den ut av blisterpakningen. Dermed reduseres risikoen for at kapselen deformeres eller ødelegges.

4.3 Kontraindikasjoner

- Graviditet.

- Fertile kvinner, med mindre alle betingelser i det graviditetsforebyggende programmet er oppfylt (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Mannlige pasienter som ikke er i stand til å følge eller etterleve de påkrevde prevensjonstiltakene (se pkt. 4.4).
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Teratogenitet

Pomalidomid må ikke tas under graviditet, da det forventes en teratogen virkning. Pomalidomid er strukturelt beslektet med talidomid. Talidomid er et kjent humant teratogent virkestoff som forårsaker alvorlige livstruende fosterskader. Pomalidomid ble funnet å være teratogent hos både rotter og kaniner når det ble gitt i den viktigste organogeneseperioden (se pkt. 5.3).

Betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet må oppfylles for alle pasienter, med mindre det foreligger pålitelige bevis for at pasienten ikke er fertil.

Kriterier for kvinner som ikke er fertile

En kvinnelig pasient eller en kvinnelig partner til en mannlig pasient anses å ikke være fertil hvis hun oppfyller minst ett av kriteriene nedenfor:

- Alder ≥ 50 år og naturlig amenoré i ≥ 1 år*
- Prematur ovariesvikt bekreftet av en spesialist i gynekologi
- Tidligere bilateral salpingo-ooforektomi eller hysterektomi
- Genotype XY, Turners-syndrom, uterusagenesi.

*Amenore etter kreftbehandling eller under amming utelukker ikke fertilitet.

Rettledning

For fertile kvinner er pomalidomid kontraindisert med mindre alle følgende betingelser er oppfylte:

- Hun forstår den forventede teratogene risikoen for det ufødte barnet
- Hun forstår nødvendigheten av effektiv prevensjon, uten avbrudd, 4 uker før behandlingen startes, i hele behandlingsperioden og 4 uker etter at behandlingen er avsluttet
- Selv om en fertil kvinne har amenoré, må hun følge alle rådene om effektiv prevensjon
- Hun skal være i stand til å bruke de effektive prevensjonsmetodene
- Hun er informert om og forstår de mulige konsekvensene av graviditet og nødvendigheten av å konsultere lege raskt dersom det foreligger risiko for graviditet
- Hun forstår nødvendigheten av å starte med behandlingen så snart pomalidomid er utlevert etter at en negativ graviditetstest er utført
- Hun forstår nødvendigheten av, og samtykker i å få utført graviditetstester hver 4. uke, unntatt i tilfeller med bekreftet eggledersterilisering
- Hun bekrefter at hun forstår risikoene og de nødvendige forsiktighetsreglene som er forbundet med bruken av pomalidomid.

Den som forskriver legemidlet må sikre at følgende betingelser gjelder for fertile kvinner:

- Pasienten oppfyller betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet, "Pregnancy Prevention Programme", som også innebærer at hun har en adekvat forståelse av forholdsreglene.
- Pasienten har bekreftet de ovenfor nevnte betingelsene.

For mannlige pasienter som tar pomalidomid har farmakokinetikkdata vist at pomalidomid forekommer i human sæd. Som en forholdsregel må alle mannlige pasienter som tar pomalidomid oppfylle følgende betingelser:

- Han forstår den forventede teratogene risikoen dersom vedkommende er involvert i seksuell aktivitet med en gravid eller fertil kvinne
- Han forstår nødvendigheten av å bruke kondom hvis han er involvert i seksuell aktivitet med en gravid eller fertil kvinne som ikke bruker effektiv prevensjon, under behandling og i 7 dager etter doseavbrudd og/eller behandlingen er avsluttet. Vasektomerte menn skal bruke

kondom dersom de er involvert i seksuell aktivitet med en gravid kvinne eller en fertil kvinne da seminalvæske også kan inneholde pomalidomid i fravær av sædceller.

- Han forstår at dersom hans kvinnelige partner blir gravid mens han tar pomalidomid eller innen 7 dager etter at han har sluttet å ta pomalidomid, skal han informere sin behandlende lege omgående, og at det anbefales å henvise den kvinnelige partneren til en lege som er spesialisert eller erfaren innen teratologi for utredning og rådgivning.

Prevensjon

Fertile kvinner må bruke en effektiv prevensjonsmetode i 4 uker før behandlingen startes, under behandlingen og i inntil 4 uker etter at behandlingen med pomalidomid er avsluttet, selv om doseringen avbrytes, med mindre pasienten forplikter seg til absolutt og kontinuerlig avholdenhet, bekreftet på månedlig basis. Dersom det ikke er dokumentert effektiv prevensjon, må pasienten henvises til relevant opplært helsepersonell for råd om prevensjon, slik at effektiv prevensjon kan initieres.

Følgende kan anses å være eksempler på egnede prevensjonsmetoder:

- Implantat
- Livmorinnlegg som avgir levonorgestrel
- Medroksyprogesteronacetat-depot
- Eggledersterilisering
- Seksuelt samleie kun med vasektomert mannlig partner; vasektomi må være bekreftet ved to negative sædanalyser
- P-piller med kun ovulasjonshemmende progesteron (dvs. desogestrel)

På grunn av den økte risikoen for venøs tromboembolisme hos pasienter med myelomatose som tar pomalidomid og deksametason, anbefales ikke kombinasjons-p-piller (se også pkt. 4.5). Dersom en pasient allerede bruker kombinasjons-p-piller, bør pasienten skifte til en av de effektive metodene som er angitt ovenfor. Risikoen for venøs tromboembolisme vedvarer i 4 – 6 uker etter seponering av kombinasjons-p-piller. Effekt av prevensjonssteroider kan bli redusert ved samtidig behandling med deksametason (se pkt. 4.5).

Implantater og livmorinnlegg som avgir levonorgestrel, er assosiert med en økt risiko for infeksjon på innføringstidspunktet og for uregelmessige vaginale blødninger. Det bør vurderes å bruke antibiotika profylaktisk, særlig hos pasienter med nøyttropeni.

Innsetting av livmorinnlegg som avgir kobber, anbefales ikke på grunn av en mulig risiko for infeksjon på innføringstidspunktet og menstruelt blodtap som kan være risikabelt for pasienter med alvorlig nøyttropeni eller alvorlig trombocytopeni.

Graviditetstester

I samsvar med lokal praksis må det utføres medisinsk overvåkede graviditetstester med en minimum følsomhet på 25 mIE/ml hos fertile kvinner, i henhold til det som er skissert nedenfor. Dette kravet inkluderer fertile kvinner som praktiserer absolutt og kontinuerlig avholdenhet. Ideelt sett skal graviditetstest, utstedelsen av en resept og utlevering skje på samme dag. Utleveringen av pomalidomid til fertile kvinner bør skje innen 7 dager etter forskrivningen.

Før behandling startes

Det må utføres en medisinsk overvåket graviditetstest under konsultasjonen når pomalidomid forskrives, eller i løpet av de 3 siste dager før besøket hos legen som forskriver legemidlet, etter at pasienten har brukt effektiv prevensjon i minst 4 uker. Testen skal sikre at pasienten ikke er gravid når hun starter behandlingen med pomalidomid.

Oppfølging og avslutning av behandlingen

En medisinsk overvåket graviditetstest må gjentas hver 4. uke, til og med 4 uker etter endt behandling, unntatt i tilfeller med bekreftet eggledersterilisering. Disse graviditetstestene bør utføres den dagen legemidlet forskrives, eller i løpet av de siste 3 dager før besøket hos legen som forskriver legemidlet.

Menn

Pomalidomid forekommer i human sæd under behandling. Som en forholdsregel, og av hensyn til spesielle pasientgrupper med mulig forlenget eliminasjonstid, som de med nedsatt nyrefunksjon, må alle mannlige pasienter som tar pomalidomid, inkludert de som har gjennomgått vaskotomi, bruke kondom i hele behandlingsperioden, i perioder med avbrutt dosering og i 7 dager etter at behandlingen er avsluttet, hvis partneren er gravid eller fertil og ikke bruker prevensjon.

Mannlige pasienter må ikke gi sæd eller sperm under behandlingen (inkludert perioder med avbrutt dosering) og i 7 dager etter seponering av pomalidomid.

Andre forholdsregler

Pasienter må få beskjed om aldri å gi dette legemidlet til andre personer og om å returnere alle ubrukte kapsler til apoteket når behandlingen er avsluttet.

Pasienter må ikke gi blod, sæd eller sperm under behandlingen (inkludert perioder med avbrutt dosering) og i 7 dager etter seponering av pomalidomid.

Opplysningsmateriell, forskrivnings- og utleveringsrestriksjoner

Innehaveren av markedsføringstillatelsen vil stille opplysningsmateriell til rådighet for helsepersonell for å forsterke advarslene om pomalidomids forventede teratogenitet, slik at de skal kunne gi råd om prevensjon før behandlingen startes og gi veiledning om nødvendigheten av graviditetstester.

Foreskrivende lege må informere pasienten om forventet teratogen risiko samt strenge prevensjonstiltak mot graviditet i samsvar med det som er spesifisert i det graviditetsforebyggende programmet, og gi pasientene aktuell opplysningsbrosjyre for pasienter, pasientkort og/eller tilsvarende verktøy i samsvar med nasjonalt implementert pasientkortsystem. Et nasjonalt kontrollert distribusjonssystem har blitt implementert i samarbeid med hvert lands legemiddelmyndighet. Det kontrollerte distribusjonssystemet omfatter bruk av et pasientkort og/eller tilsvarende hjelpemidler for forskrivnings- og/eller utleveringskontroll og innhenting av detaljerte data relatert til indikasjonen, for overvåking av "off-label"-bruk innenfor nasjonalt territorium. Ideelt sett skal graviditetstest, utstedelsen av en resept og utlevering skje på samme dag. Utleveringen av pomalidomid til fertile kvinner bør skje innen 7 dager etter forskrivningen og etter en medisinsk overvåket negativ graviditetstest. Resepter til fertile kvinner kan gjelde for maksimalt 4 ukers behandling, og resepter til alle andre pasienter kan gjelde for maksimalt 12 ukers behandling.

Hematologiske hendelser

Nøytropeni var den hyppigst rapporterte hematologiske bivirkningen av grad 3 eller 4 hos pasienter med residiverende/refraktær myelomatose, etterfulgt av anemi og trombocytopeni. Pasienter bør overvåkes for hematologiske bivirkninger, spesielt nøytropeni. Pasienter skal oppfordres til å rapportere febrile episoder umiddelbart. Leger bør observere pasientene med henblikk på tegn på blødninger, inkludert epistakse, spesielt ved samtidig bruk av legemidler som øker blødningsrisikoen (se pkt.4.8). Komplette blodcelletelling bør foretas ved baseline, hver uke de første 8 ukene og deretter hver måned. Doseendring kan være nødvendig (se pkt. 4.2). Pasienter kan ha behov for blodprodukter og/eller vekstfaktorer.

Tromboembolikomplikasjoner

Pasienter som har fått pomalidomid i kombinasjon med deksametason har utviklet venøse tromboembolikomplikasjoner (hovedsakelig dyp venetrombose og lungeemboli) og arterielle trombosekomplikasjoner (hjerteinfarkt og cerebrovaskulær hendelse). Pasienter med kjente risikofaktorer for tromboembolisme – inkludert tidligere trombose – bør derfor overvåkes nøye. Det bør iverksettes tiltak for å prøve å begrense alle risikofaktorer som kan påvirkes (f.eks. røyking, hypertensjon og hyperlipidemi). Pasienter og leger rådes til å være observante med henblikk på tegn og symptomer på tromboembolisme. Pasienter skal gis beskjed om å oppsøke medisinsk hjelp dersom de utvikler symptomer som for eksempel kortpustethet, brystsmerte, hevelse i armer eller ben. Antikoagulasjonsbehandling (hvis ikke kontraindisert) anbefales (som acetylsalisylsyre, warfarin, heparin eller klopidogrel), særlig hos pasienter med andre risikofaktorer for trombose i tillegg. En avgjørelse om å iverksette profylakse skal tas etter en omhyggelig vurdering av de underliggende risikofaktorer hos den enkelte pasient. I kliniske studier fikk pasientene profylaktisk acetylsalisylsyre eller alternativ antitrombosebehandling. Bruk av erytropoetiske midler innebærer en risiko for

trombosekomplikasjoner, inkludert tromboemboli. Derfor bør erytroetiske midler og andre midler som kan øke risikoen for tromboembolikomplikasjoner, brukes med varsomhet.

Perifer nevropati

Pasienter med aktiv perifer nevropati \geq grad 2 ble ekskludert fra kliniske studier med pomalidomid. Det bør utvises nødvendig forsiktighet når det vurderes å behandle slike pasienter med pomalidomid.

Signifikant nedsatt hjertefunksjon

Pasienter med signifikant nedsatt hjertefunksjon (stuvningssvikt [NY Heart Association klasse III eller IV], hjerteinfarkt siste 12 måneder før studiestart, ustabil eller dårlig kontrollert angina pectoris) ble ekskludert fra kliniske studier med pomalidomid. Tilfeller av hjertesvikt, inkludert stuvningssvikt og lungeødem (se pkt. 4.8) er rapportert, hovedsakelig hos pasienter med underliggende hjertesykdom eller hjerterisikofaktorer. Det bør utvises nødvendig forsiktighet når det vurderes å behandle slike pasienter med pomalidomid, inkludert regelmessig overvåking for tegn eller symptomer på hjertesvikt.

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom kan oppstå. Det er pasienter med en stor tumorbelastning forut for behandlingen som har høyest risiko for å få tumorlysesyndrom. Disse pasientene må overvåkes nøye, og det skal tas passende forholdsregler.

Ny primær malignitet

Ny primær malignitet, f.eks. ikke-melanom hudkreft, er rapportert hos pasienter som har fått pomalidomid (se pkt. 4.8). Leger må evaluere pasientene nøye før og under behandlingen ved å bruke standard kreftscreening for forekomst av ny primær malignitet og innsette adekvat behandling.

Allergisk reaksjon

Angioødem og alvorlige dermatologiske reaksjoner er rapportert (se pkt. 4.8). Pasienter med en anamnese med alvorlige allergiske reaksjoner i forbindelse med talidomid- eller lenalidomidbehandling ble ekskludert fra kliniske studier. Slike pasienter kan ha høyere risiko for overfølsomhetsreaksjoner og bør ikke få pomalidomid. Avbrudd eller seponering av pomalidomidbehandling bør vurderes ved hudutslett av grad 2-3. Pomalidomid må seponeres permanent ved angioødem, utslett grad 4, eksfoliativt eller bulløst utslett.

Svimmelhet og forvirring

Svimmelhet og forvirringstilstand er rapportert med pomalidomid. Pasienter må unngå situasjoner hvor svimmelhet eller forvirring kan være et problem, og ikke ta andre legemidler som kan forårsake svimmelhet eller forvirring uten å først be om medisinsk rådgivning.

Interstitiell lungesykdom (ILD)

ILD og relaterte hendelser, inkludert tilfeller av pneumonitt, er observert med pomalidomid. Grundig undersøkelse av pasienter med akutte eller uforklarlig forverring av lungesyntomer bør foretas for å utelukke ILD. Pomalidomid skal avbrytes inntil disse symptomene er utredet, og dersom ILD bekreftes skal egnet behandling innledes. Pomalidomid skal kun gjenopptas etter en grundig vurdering av nytte og risiko.

Leversykdommer

Uttalte økninger i alaninaminotransferase- og bilirubinnivåer er observert hos pasienter behandlet med pomalidomid (se pkt. 4.8). Det har også vært tilfeller av hepatitt som medførte seponering av pomalidomid. Regelmessig kontroll av leverfunksjon anbefales de første 6 behandlingsmånedene med pomalidomid og deretter når klinisk indisert.

Infeksjoner

Reaktivering av hepatitt B er sjelden rapportert hos pasienter som gis pomalidomid i kombinasjon med deksametason og som tidligere har vært infisert med hepatitt B-viruset (HBV). Noen av disse tilfellene har utviklet seg til akutt leversvikt og påfølgende seponering av pomalidomid. Hepatitt B-virusstatus bør fastslås før pomalidomidbehandling innledes. For pasienter som tester positivt for HBV-infeksjon anbefales konsultasjon med lege som har erfaring med behandling av hepatitt B. Det bør utvises

forsiktighet når pomalidomid brukes i kombinasjon med deksametason hos pasienter som tidligere har vært infisert med HBV, herunder pasienter som er anti-HBc-positive men HBsAg-negative. Disse pasientene bør overvåkes nøye under behandlingen med henblikk på tegn og symptomer på en aktiv HBV-infeksjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av Imnovid på andre legemidler

Pomalidomid forventes ikke å medføre klinisk relevante farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner som følge av P450-isoenzymhemming eller -induksjon eller transportørhemming når det gis samtidig med substrater for disse enzymene eller transportørene. Potensialet for slike legemiddelinteraksjoner, inkludert pomalidomids potensielle innvirkning på farmakokinetikken til kombinerte orale prevensjonsmidler, er ikke utredet klinisk (se pkt. 4.4 Teratogenitet).

Effekt av andre legemidler på Imnovid

Pomalidomid metaboliseres delvis av CYP1A2 og CYP3A4/5. Det er også et substrat for P-glykoprotein. Samtidig bruk av pomalidomid og den sterke CYP3A4/5- og P-gp-hemmeren ketokonazol, eller den sterke CYP3A4/5-induktoren karbamazepin, hadde ingen klinisk relevant effekt på pomalidomideksposeringen. Samtidig bruk av den sterke CYP1A2-hemmeren fluvoksamin og pomalidomid i nærvær av ketokonazol, økte gjennomsnittlig pomalidomideksposering med 107 % med 90 % konfidensintervall [91 % til 124 %] sammenlignet med pomalidomid pluss ketokonazol. I en annen studie utført for å evaluere virkningen av kun én CYP1A2-hemmer på metabolismeendringer, medførte samtidig bruk av kun fluvoksamin sammen med pomalidomid en økning i gjennomsnittlig pomalidomideksposering med 125 % med 90 % konfidensintervall [98 % til 157 %] sammenlignet med pomalidomid alene. Dersom sterke CYP1A2-hemmere (f.eks. ciprofloksacin, enoksacin og fluvoksamin) gis samtidig med pomalidomid, bør pomalidomiddosen reduseres med 50 %.

Deksametason

Samtidig bruk av gjentatte doser på inntil 4 mg pomalidomid sammen med 20 mg til 40 mg deksametason (en svak til moderat induktor av flere CYP-enzymmer, inkludert CYP3A) hos pasienter med myelomatose påvirket ikke farmakokinetikken til pomalidomid sammenlignet med pomalidomid gitt alene.

Deksametasons virkning på warfarin er ukjent. Det anbefales å overvåke warfarinkonsentrasjonen nøye under behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner må bruke en effektiv prevensjonsmetode. Dersom graviditet oppstår hos en kvinne som behandles med pomalidomid, må behandlingen stoppes og pasienten må henvises til en lege som er spesialisert eller erfaren innen teratologi, for utredning og rådgivning. Dersom graviditet oppstår hos en partner til en mannlig pasient som tar pomalidomid, bør den kvinnelige partneren henvises til en lege som er spesialisert eller erfaren innen teratologi for utredning og rådgivning. Pomalidomid forekommer i human sæd. Som en forholdsregel må alle mannlige pasienter som tar pomalidomid bruke kondom i hele behandlingsperioden, i perioder med avbrutt dosering og i 7 dager etter at behandlingen er avsluttet, hvis partneren er gravid eller fertil og ikke bruker prevensjon. (se pkt. 4.3 og 4.4).

Graviditet

En teratogen effekt av pomalidomid hos mennesker er forventet. Pomalidomid er kontraindisert under graviditet og hos fertile kvinner, unntatt når alle betingelser for graviditetsforebygging er oppfylt, se pkt. 4.3 og pkt. 4.4.

Amming

Det er ukjent om pomalidomid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Pomalidomid ble påvist i melk hos diegivende rotter etter administrering til mordyret. På grunn av faren for bivirkninger av pomalidomid hos barn som ammes, må det, tatt i betraktning legemidlets betydning for moren, tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller legemidlet skal seponeres.

Fertilitet

Pomalidomid ble funnet å ha negativ effekt på fertilitet og var teratogent hos dyr. Pomalidomid passerer placenta og ble påvist i fosterblod etter at det ble gitt til drektige kaniner. Se pkt. 5.3.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Innovid har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Fatigue (tretthet), redusert bevissthetsnivå, forvirring og svimmelhet er rapportert ved bruk av pomalidomid. Pasienter som opplever dette, skal anmodes om ikke å kjøre bil, bruke maskiner eller foreta risikofylte oppgaver mens de behandles med pomalidomid.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligst rapporterte bivirkningene i kliniske studier har vært sykdommer i blod og lymfatiske organer, inkludert anemi (45,7 %), nøytropeni (45,3 %) og trombocytopeni (27 %), generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet, inkludert fatigue (tretthet) (28,3 %), pyreksi (21 %) og perifert ødem (13 %), og infeksjøs og parasittære sykdommer, inkludert pneumoni (10,7 %). Perifer nevropati ble rapportert hos 12,3 % av pasientene, og venøse emboli- eller trombosekomplikasjoner (VTE) ble rapportert hos 3,3 % av pasientene. De vanligst rapporterte bivirkningene av grad 3 eller 4 var sykdommer i blod og lymfatiske organer, inkludert nøytropeni (41,7 %), anemi (27 %) og trombocytopeni (20,7 %), infeksjøs og parasittære sykdommer, inkludert pneumoni (9 %), og generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet, inkludert fatigue (tretthet) (4,7 %), pyreksi (3 %) og perifert ødem (1,3 %). Den vanligst rapporterte alvorlige bivirkningen var pneumoni (9,3 %). Andre rapporterte alvorlige bivirkninger inkluderte febril nøytropeni (4,0 %), nøytropeni (2,0 %), trombocytopeni (1,7 %) og VTE (1,7 %).

Det var en tendens til at bivirkninger forekom hyppigere i de første 2 behandlingssyklusene med pomalidomid.

Bivirkninger i tabellform

I randomiseringsstudien CC-4047-MM-003 ble 302 pasienter med residiverende og refraktær myelomatose eksponert for 4 mg pomalidomid gitt én gang daglig i 21 dager av hver 28-dagers syklus i kombinasjon med en ukentlig lav dose av deksametason.

Bivirkningene som ble observert hos pasienter som ble behandlet med pomalidomid pluss deksametason er oppført nedenfor i samsvar med organklassesystem og frekvens for alle bivirkninger og for bivirkninger grad 3 eller 4 .

Frekvensen av bivirkninger er de som er rapportert i gruppen med pomalidomid pluss deksametason i studie CC-4047-MM-003 (n=302) og etter markedsføring. Innenfor hvert organklassesystem og frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert i samsvar med gjeldende retningslinjer, som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$).

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/frekvens	Bivirkninger grad 3-4/frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<p><u>Svært vanlige</u> Pneumoni (bakterie-, virus- og soppinfeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner)</p> <p><u>Vanlige</u> Nøytropen sepsis Bronkopneumoni Bronkitt Luftveisinfeksjon Øvre luftveisinfeksjon Nasofaryngitt Herpes zoster</p> <p><u>Ikke kjent</u> Hepatitt B-reakivering</p>	<p><u>Vanlige</u> Nøytropen sepsis Pneumoni (bakterie-, virus- og soppinfeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner) Bronkopneumoni Luftveisinfeksjon Øvre luftveisinfeksjon</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Bronkitt Herpes zoster</p> <p><u>Ikke kjent</u> Hepatitt B-reakivering</p>
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	<p><u>Mindre vanlige</u> Basalcellekarsinom Plateepitelkarsinom</p>	<p><u>Mindre vanlige</u> Basalcellekarsinom Plateepitelkarsinom</p>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<p><u>Svært vanlige</u> Nøytropeni Trombocytopeni Leukopeni Anemi</p> <p><u>Vanlige</u> Febril nøytropeni Pancytopeni*</p>	<p><u>Svært vanlige</u> Nøytropeni Trombocytopeni Anemi</p> <p><u>Vanlige</u> Febril nøytropeni Leukopeni Pancytopeni*</p>
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<p><u>Svært vanlige</u> Redusert appetitt</p> <p><u>Vanlige</u> Hyperkalemi Hyponatremi Hyperurikemi*</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Tumorlysesyndrom*</p>	<p><u>Vanlige</u> Hyperkalemi Hyponatremi Hyperurikemi*</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Redusert appetitt Tumorlysesyndrom*</p>
Psykiatriske lidelser	<p><u>Vanlige</u> Forvirringstilstand</p>	<p><u>Vanlige</u> Forvirringstilstand</p>

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/frekvens	Bivirkninger grad 3-4/frekvens
Nevrologiske sykdommer	<p><u>Vanlige</u> Redusert bevissthetsnivå Perifer sensorisk nevropati Svimmelhet Skjelving Intrakraniell blødning*</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Cerebrovaskulær hendelse*</p>	<p><u>Vanlige</u> Redusert bevissthetsnivå</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Perifer sensorisk nevropati Svimmelhet Skjelving Cerebrovaskulær hendelse* Intrakraniell blødning*</p>
Sykdommer i øre og labyrint	<p><u>Vanlige</u> Vertigo</p>	<p><u>Vanlige</u> Vertigo</p>
Karsykdommer	<p><u>Vanlige</u> Dyp venetrombose</p>	<p><u>Mindre vanlige</u> Dyp venetrombose</p>
Hjertesykdommer	<p><u>Vanlige</u> Hjertesvikt* Atrieflimmer* Hjerteinfarkt*</p>	<p><u>Vanlige</u> Hjertesvikt* Atrieflimmer*</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Hjerteinfarkt*</p>
Forstyrrelser i immunsystemet	<p><u>Vanlige</u> Angioødem* Urticaria*</p>	<p><u>Mindre vanlige</u> Angioødem* Urticaria*</p>
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<p><u>Svært vanlige</u> Dyspné Hoste</p> <p><u>Vanlige</u> Lungeemboli Epistakse* Interstitiell lungesykdom*</p>	<p><u>Vanlige</u> Dyspné</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Lungeemboli Hoste Epistakse* Interstitiell lungesykdom*</p>
Gastrointestinale sykdommer	<p><u>Svært vanlige</u> Diaré Kvalme Forstoppelse</p> <p><u>Vanlige</u> Oppkast Gastrointestinal blødning</p>	<p><u>Vanlige</u> Diaré Oppkast Forstoppelse</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Kvalme Gastrointestinal blødning</p>

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/frekvens	Bivirkninger grad 3-4/frekvens
Sykdommer i lever og galleveier	<u>Mindre vanlige</u> Hyperbilirubinemi <u>Hepatitt*</u>	<u>Mindre vanlige</u> Hyperbilirubinemi
Hud- og underhuds- sykdommer	<u>Vanlige</u> Utslett Kløe	<u>Vanlige</u> Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Svært vanlige</u> Bensmerter Muskelspasmer	<u>Vanlige</u> Bensmerter <u>Mindre vanlige</u> Muskelspasmer
Sykdommer i nyre og urinveier	<u>Vanlige</u> Nyresvikt Urinretensjon	<u>Vanlige</u> Nyresvikt <u>Mindre vanlige</u> Urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<u>Vanlige</u> Bekkensmerter	<u>Vanlige</u> Bekkensmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Svært vanlige</u> Fatigue (tretthet) Pyreksi Perifert ødem	<u>Vanlige</u> Fatigue (tretthet) Pyreksi Perifert ødem
Undersøkelser	<u>Vanlige</u> Redusert nøytrofilitall Redusert leukocytall Redusert blodplatetall Økt alaninaminotransferase Økt urinsyre i blod*	<u>Vanlige</u> Redusert nøytrofilitall Redusert leukocytall Redusert blodplatetall Økt alaninaminotransferase <u>Mindre vanlige</u> Økt urinsyre i blod*

* Identifisert fra data etter markedsføring, med frekvenser basert på data fra kliniske studier.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Teratogenitet

Pomalidomid er strukturelt beslektet med talidomid. Talidomid er et kjent humant teratogent virkestoff som forårsaker alvorlige livstruende fosterskader. Pomalidomid ble funnet å være teratogent hos både rotter og kaniner når det ble gitt i den viktigste organogeneseperioden (se pkt. 4.6 og 5.3). Dersom pomalidomid tas under graviditet, er det forventet at pomalidomid vil ha teratogen virkning hos mennesker (se pkt. 4.4).

Nøytropeni og trombocytopeni

Nøytropeni forekom hos 45,3 % av pasientene som fikk pomalidomid pluss lav dose deksametason (Pom + LD-Dex) og 19,5 % av pasientene som fikk høy dose deksametason (HD-Dex). Nøytropenien var grad 3 eller 4 hos 41,7 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex, sammenlignet med 14,8 % som fikk HD-Dex. Hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex var nøytropeni sjelden alvorlig (2,0% av pasientene), medførte ikke behandlingsseponering, og var assosiert med behandlingsavbrudd hos 21,0 % av pasientene og med dosereduksjon hos 7,7 % av pasientene.

Febril nøytropeni (FN) forekom hos 6,7 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og ikke hos noen av pasientene som fikk HD-Dex. Alle ble rapportert å være grad 3 eller 4. FN ble rapportert å være alvorlig hos 4,0 % av pasientene. FN var assosiert med doseavbrudd hos 3,7 % av pasientene, og med dosereduksjon hos 1,3 % av pasientene og ingen seponerte behandlingen.

Trombocytopeni forekom hos 27,0 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og 26,8 % av pasientene som fikk HD-Dex. Trombocytopenien var grad 3 eller 4 hos 20,7 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og hos 24,2 % som fikk HD-Dex. Hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex var trombocytopeni alvorlig hos 1,7 % av pasientene, medførte dosereduksjon hos 6,3 % av pasientene, doseavbrudd hos 8 % av pasientene og behandlingsseponering hos 0,7 % av pasientene (se pkt. 4.2 og 4.4).

Infeksjon

Infeksjon var den vanligste ikke-hematologiske toksisiteten, og det forekom hos 55,0 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og 48,3 % av pasientene som fikk HD-Dex. Omtrent halvparten av disse infeksjonene var grad 3 eller 4, 24,0 % hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex og 22,8 % hos pasienter som fikk HD-Dex.

Hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex var pneumoni og øvre luftveisinfeksjoner de hyppigst rapporterte infeksjonene (hos henholdsvis 10,7 % og 9,3 % av pasientene), 24,3 % av de rapporterte infeksjonene var alvorlige og fatale infeksjoner (grad 5) som forekom hos 2,7 % av de behandlede pasientene. Hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex medførte infeksjoner doseseponeering hos 2,0 % av pasientene, behandlingsavbrudd hos 14,3 % av pasientene og dosereduksjon hos 1,3 % av pasientene.

Tromboembolikomplikasjoner

Venøse emboli- eller trombosekomplikasjoner (VTE) forekom hos 3,3 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og 2,0 % av pasientene som fikk HD-Dex. Reaksjoner av grad 3 eller 4 forekom hos 1,3 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og ikke hos noen av pasientene som fikk HD-Dex. Hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex ble VTE rapportert som alvorlig hos 1,7 % av pasientene, ingen fatale reaksjoner ble rapportert i kliniske studier, og VTE var ikke assosiert med doseseponeering.

Profylakse med acetylsalisylsyre (og andre antikoagulantia hos høyrisikopasienter) var obligatorisk for alle pasienter i kliniske studier. Antikoagulasjonsbehandling (hvis ikke kontraindisert) anbefales (se pkt. 4.4).|

Perifer nevropati

Pasienter med aktiv perifer nevropati \geq grad 2 ble ekskludert fra kliniske studier. Perifer nevropati, stort sett grad 1 eller 2, forekom hos 12,3 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og 10,7 % av pasientene som fikk HD-Dex. Grad 3 eller 4 reaksjoner forekom hos 1,0 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og hos 1,3 % av pasientene som fikk HD-Dex. Hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex ble ingen reaksjoner med perifer nevropati rapportert å ha vært alvorlige i kliniske studier, og perifer nevropati medførte doseseponeering hos 0,3 % av pasientene (se pkt. 4.4).

Median tid til inntreden av nevropati var 2,1 uker, varierende fra 0,1 til 48,3 uker. Median tid til inntreden var kortere hos pasienter som fikk HD-Dex sammenlignet med Pom + LD-Dex (1,3 uker mot 2,1 uker).

Median tid til restituering var 22,4 uker hos pasienter som fikk Pom + LD-Dex og 13,6 uker hos pasienter som fikk HD-Dex. Nedre grense for 95 % KI var 5,3 uker hos pasienter behandlet med Pom +LD-Dex og 2,0 uker hos pasienter som fikk HD-Dex.

Blødning

Blødningsforstyrrelser er rapportert med pomalidomid, særlig hos pasienter med risikofaktorer, f.eks. samtidig bruk av legemidler som øker blødningsfaren. Blødningshendelser har omfattet epistakse, intrakraniell blødning og gastrointestinal blødning.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Pomalidomidoser så høye som 50 mg som enkeltdose hos friske forsøkspersoner og 10 mg som gjentatte doser én gang daglig hos myelomatosepasienter er undersøkt uten rapporterte alvorlige bivirkninger relatert til overdosering. Pomalidomid ble fjernet ved hemodialyse.

Ved en eventuell overdosering anbefales støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre immunsuppressiver, ATC-kode: L04AX06

Virkningsmekanisme

Pomalidomid har direkte antimyelom-tumorcid aktivitet, immunmodulerende aktiviteter og hemmer stromacellers bidrag til tumorcellevekst ved myelomatose. Spesifikt hemmer pomalidomid proliferasjon og induserer apoptose av hematopoetiske tumorceller. I tillegg hemmer pomalidomid proliferasjon av lenalidomidresistente myelomatosecellelinjer og virker synergistisk med deksametason på både lenalidomidfølsomme og lenalidomidresistente cellelinjer hvor det induserer tumorcelleapoptose. Pomalidomid forsterker T-celle- og natural killer (NK)-cellemediert immunitet og hemmer produksjon av proinflammatoriske cytokiner (f.eks. TNF- α og IL-6) i monocytter. Pomalidomid hemmer også angiogenese ved å blokkere migrasjonen og adhesjonen av endotelceller.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av pomalidomid i kombinasjon med deksametason ble evaluert i en multisenter, randomisert, åpen fase III-studie (CC-4047-MM-003), hvor behandling med pomalidomid pluss lavdose deksametason (POM+LD-Dex) ble sammenlignet med behandling med bare høydose deksametason (HD-Dex) hos tidligere behandlede voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som hadde gjennomgått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og hadde fått sykdomsprogresjon ved forrige behandling. Totalt 455 pasienter ble inkludert i studien: 302 i gruppen POM+LD-Dex og 153 i gruppen HD-Dex. De fleste pasientene var menn (59 %) og hvite (79 %), median alder i den samlede populasjonen var 64 år (min, maks: 35, 87 år).

Pasientene i POM+LD-Dex-gruppen fikk 4 mg pomalidomid oralt på dag 1 til 21 av hver 28-dagers syklus. LD-Dex (40 mg) ble gitt én gang daglig på dag 1, 8, 15 og 22 av en 28-dagers syklus. I HD-Dex-gruppen ble deksametason (40 mg) gitt én gang daglig på dag 1 til 4, 9 til 12 og 17 til 20 av en 28-dagers syklus. Pasienter > 75 år startet behandlingen med 20 mg deksametason. Behandlingen fortsatte til pasienten fikk sykdomsprogresjon.

Det primære endepunktet for effekt var progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på IMWG-kriteriene (International Myeloma Working Group). For ITT-populasjonen var median PFS-tid ved en uavhengig bedømmelseskommité (Independent Review Adjudication Committee, IRAC) gjennomgang basert på IMWG-kriteriene 15,7 uker (95 % KI: 13,0; 20,1) i Pom + LD-Dex-gruppen, og estimert 26-ukers hendelsesfri overlevelseshastighet var 35,99 % (\pm 3,46 %). I HD-Dex-gruppen var median PFS-tid 8,0 uker (95 % KI: 7,0; 9,0), og estimert 26-ukers hendelsesfri overlevelseshastighet var 12,15 % (\pm 3,63 %).

Progresjonsfri overlevelse ble evaluert i flere relevante undergrupper: kjønn, rase, ECOG-funksjonsstatus, stratifiseringsfaktorer (alder, sykdomspopulasjon, tidligere antityelombehandlinger [2, > 2]), utvalgte parametre for prognostisk signifikans (baseline beta-2 mikroglobulinnivå, baseline albuminnivå, baseline nedsatt nyrefunksjon og cytogenetisk risiko) og eksponering og refraktærhet overfor tidligere antityelombehandlinger. Uavhengig av evaluert undergruppe samsvarte PFS generelt sett med det som ble observert hos ITT-populasjonen for begge behandlingsgrupper.

Progresjonsfri overlevelse er oppsummert i tabell 1 for ITT-populasjonen. Kaplan-Meier-kurve for PFS i ITT-populasjonen er vist i figur 1.

Tabell 1: Progresjonsfri overlevelsestid ved IRAC-gjennomgang basert på IMWG-kriteriene (stratifisert log-ranktest) (ITT-populasjon)

	POM+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
Progresjonsfri overlevelse (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Sensurert, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Progresjert/Død, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Progresjonsfri overlevelsestid (uker)		
Median ^a	15,7	8,0
Tosidig 95 % KI ^b	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Risikoforhold (POM+LD-Dex:HD-Dex) tosiktig 95 % KI ^c	0,45 [0,35; 0,59]	
Log-ranktest tosiktig p-verdi ^d	< 0,001	

Merk: KI=konfidensintervall, IRAC=Independent Review Adjudication Committee (uavhengig bedømmelseskommité), NE = ikke estimerbar.

^a Median er basert på Kaplan-Meier-estimat.

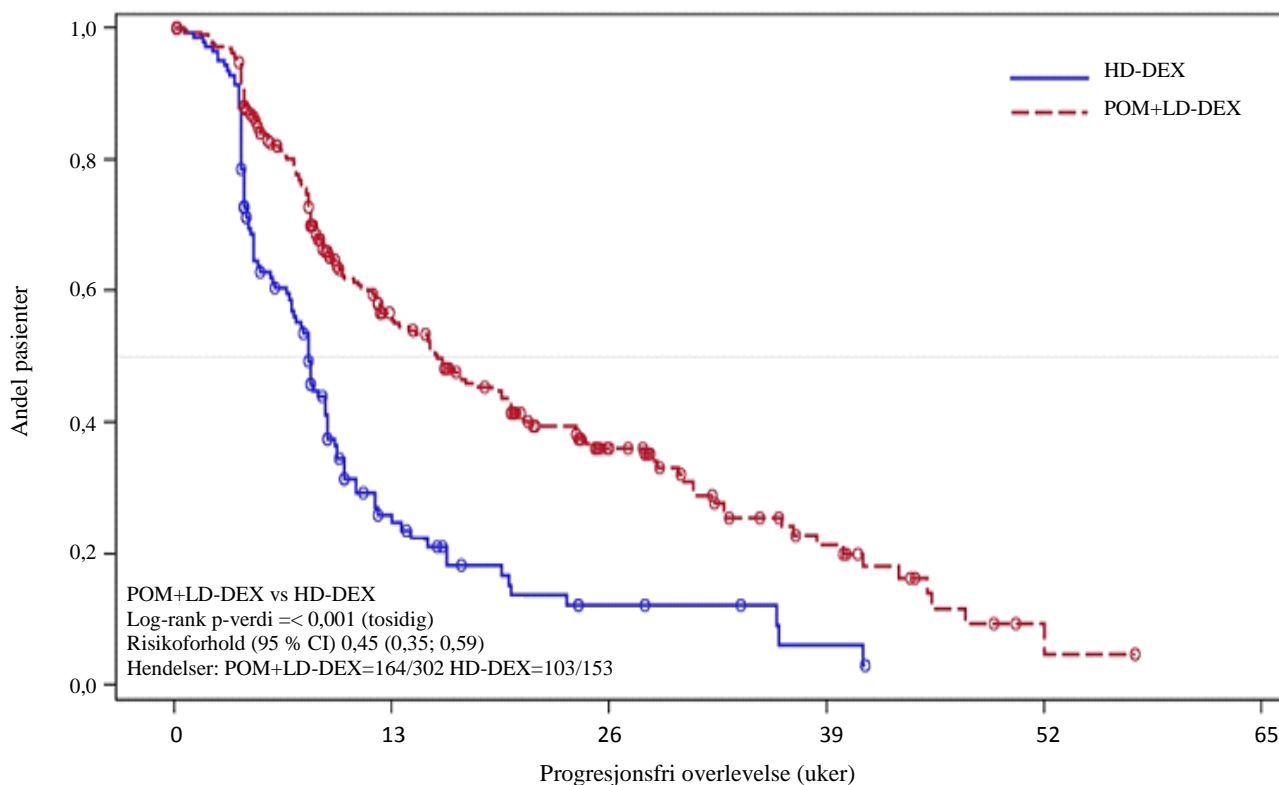
^b 95 % konfidensintervall for median progresjonsfri overlevelsestid.

^c Basert på Coxs proporsjonale risikomodell for sammenligning av risikofunksjoner assosiert med behandlingsgrupper, stratifisert etter alder (\leq 75 vs $>$ 75), sykdomspopulasjon (refraktær overfor både lenalidomid og bortezomib vs ikke refraktær overfor begge legemidler) og tidligere antall antityelombehandlinger ($=2$ vs $>$ 2).

^d P-verdien er basert på en stratifisert log-ranktest med samme stratifiseringsfaktorer som i Cox-modellen ovenfor.

Data-cutoff: 07. sep. 2012

Figur 1: Progresjonsfri overlevelse basert på IRAC-gjennomgang av respons ved IMWG-kriteriene (stratifisert log-ranktest) (ITT-populasjon)



Data-cutoff: 07. sep. 2012

Totaloverlevelse (OS) var studiens viktigste sekundære endepunkt. Totalt 226 (74,8 %) av Pom + LD-Dex-pasientene og 95 (62,1 %) av HD-Dex-pasientene var i live ved data-cutoff (07. sep. 2012). Median OS-tid fra Kaplan-Meier-estimer er ikke nådd for Pom + LD-Dex-gruppen, men forventes å være minst 48 uker, som er nedre grense for 95 % KI. Median OS-tid for HD-Dex-gruppen var 34 uker (95 % KI: 23,4; 39,9). 1-års hendelsesfri andel var 52,6 % ($\pm 5,72$ %) for Pom + LD-Dex-gruppen og 28,4 % ($\pm 7,51$ %) for HD-Dex-gruppen. Forskjellen i OS mellom de to behandlingsgruppene var statistisk signifikant ($p < 0,001$).

Totaloverlevelse er oppsummert i tabell 2 for ITT-populasjonen. Kaplan-Meier-kurve for OS i ITT-populasjonen er vist i figur 2.

Basert på resultatene for både PFS- og OS-endepunkter har dataovervåkingskomiteen nedsatt for denne studien anbefalt at studien fullføres og pasientene i HD-Dex-gruppen overføres til Pom + LD-Dex-gruppen.

Tabell 2: Totaloverlevelse: ITT-populasjon

	Statistikk	POM+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Sensurert	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Død	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Overlevelsestid (uker)	Median ^a	NE	34,0
	Tosidig 95 % KI ^b	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Risikoforhold (POM+LD-Dex:HD-Dex) [Tosidig 95 % KI ^c]		0,53[0,37; 0,74]	
Log-ranktest tosidig p-verdi ^d		< 0,001	

Merk: KI=konfidensintervall, NE = ikke estimerbar.

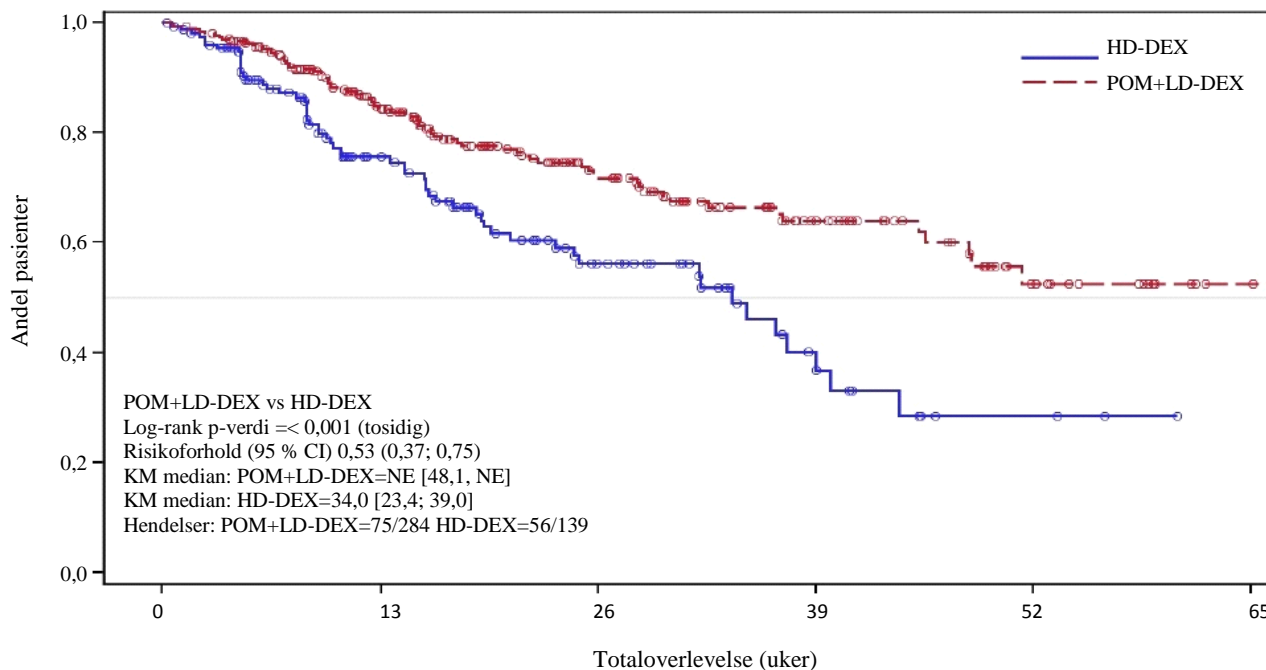
^a Median er basert på Kaplan-Meier-estimat.

^b 95 % konfidensintervall for median total overlevelsestid.

^c Basert på Coxs proporsjonale risikomodell for sammenligning av risikofunksjoner assosiert med behandlingsgrupper.

^d P-verdien er basert på en ustratifisert log-ranktest.

Data-cutoff: 07. sep. 2012

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse (ITT-populasjon)

Data-cutoff: 07. sep. 2012

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Imnovid i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved myelomatose (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Pomalidomid absorberes med maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) etter 2 til 3 timer, og minst 73 % absorberes etter administrasjon av en oral enkeltdose. Systemisk eksponering (AUC) for pomalidomid øker på en nærmest lineær og doseproporsjonal måte. Akkumulasjon er minimal eller ikke observert. Etter gjentatt dosering har pomalidomid en akkumulasjonsgrad på 27 til 31 % i AUC.

Administrasjon sammen med et fett- og kaloririk måltid reduserer absorpsjonshastigheten, reduserer gjennomsnittlig C_{max} i plasma med ca. 27 %, men har minimal effekt på samlet absorpsjonsgrad med 8 % reduksjon i gjennomsnittlig AUC. Derfor kan pomalidomid gis uavhengig av matinntak.

Distribusjon

Pomalidomid har et tilsynelatende distribusjonsvolum (V_d/F) mellom 62 og 138 liter ved steady state. Pomalidomid distribueres i sæd hos friske forsøkspersoner i en konsentrasjon på ca. 67 % av plasmanivået 4 timer etter dosering (ca. T_{max}) etter 4 dager med dosering med 2 mg én gang daglig. *In vitro*-binding av pomalidomid enantiomerer til proteiner i humant plasma varierer fra 12 % til 44 % og er ikke konsentrasjonsavhengig.

Biotransformasjon

Pomalidomid er den dominerende sirkulerende komponenten (ca. 70 % av radioaktiviteten i plasma) *in vivo* hos friske forsøkspersoner som fikk en oral enkeltdose med [^{14}C]-pomalidomid (2 mg). Ingen metabolitter forekom med > 10 % i forhold til modersubstans eller total radioaktivitet i plasma.

Hovedmetabolismeveien for utskilt radioaktivitet er hydroksylering med påfølgende glukuronidering, eller hydrolyse. *In vitro* ble CYP1A2 og CYP3A4 identifisert som de primære enzymene involvert i CYP-mediert hydroksylering av pomalidomid, med et lite tilleggsbidrag fra CYP2C19 og CYP2D6. Pomalidomid er også et substrat for P-glykoprotein *in vitro*. Administrasjon av pomalidomid sammen med den sterke CYP3A4/5- og P-gp-hemmeren ketokonazol eller den sterke CYP3A4/5-induktoren karbamazepin, hadde ingen klinisk relevant effekt på pomalidomideksponeringen. Administrasjon av den sterke CYP1A2-hemmeren fluvoksamin sammen med pomalidomid i nærvær av ketokonazol, økte gjennomsnittlig pomalidomideksponering med 107 % med 90 % konfidensintervall [91 % til 124 %] sammenlignet med pomalidomid pluss ketokonazol. I en annen studie utført for å evaluere virkningen av kun én CYP1A2-hemmer på metabolismeendringer, medførte samtidig bruk av kun fluvoksamin sammen med pomalidomid en økning i gjennomsnittlig pomalidomideksponering med 125 % med 90 % konfidensintervall [98 % til 157 %] sammenlignet med pomalidomid alene. Dersom sterke CYP1A2-hemmere (f.eks. ciprofloksacin, enoksacin og fluvoksamin) administreres sammen med pomalidomid, bør pomalidomiddosen reduseres til 50 %. Administrasjon av pomalidomid hos røykere, når det er kjent at tobakksrøyking inducerer CYP1A2-isoformen, hadde ingen klinisk relevant effekt på pomalidomideksponering sammenlignet med tilsvarende pomalidomideksponering hos ikke-røykere.

Basert på *in vitro*-data er pomalidomid ikke en hemmer eller induktor av cytokrom P-450-isoenzymer og hemmer ikke noen av legemiddeltransportørene som ble undersøkt. Klinisk relevante legemiddelinteraksjoner forventes ikke når pomalidomid administreres sammen med substrater for disse metabolismeveiene.

Eliminasjon

Pomalidomid elimineres med en median plasmahalveringstid på ca. 9,5 timer hos friske forsøkspersoner og ca. 7,5 timer hos pasienter med myelomatose. Pomalidomid har en gjennomsnittlig totalclearance (CL/F) på ca. 7-10 liter/time.

Etter en oral enkeltdose av [^{14}C]-pomalidomid (2 mg) gitt til friske forsøkspersoner, ble ca. 73 % og 15 % av den radioaktive dosen eliminert i henholdsvis urin og fæces, med ca. 2 % og 8 % av dosert radiokarbon eliminert som pomalidomid i urin og fæces.

Pomalidomid metaboliseres i høy grad før utskillelse og de resulterende metabolittene elimineres hovedsakelig i urin. De tre hovedmetabolittene i urin (dannet ved hydrolyse eller hydroksylering med påfølgende glukuronidering) utgjør hver ca. 23 %, 17 % og 12 % av dosen i urin.

CYP-avhengige metabolitter utgjør ca. 43 % av total utskilt radioaktivitet, mens ikke-CYP-avhengige hydrolytiske metabolitter utgjør 25 %, og utskillelse av uendret pomalidomid utgjør 10 % (2 % i urin og 8 % i fæces).

Farmakokinetiske populasjonsanalyser

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser med en to-kompartimentmodell, hadde friske forsøkspersoner og MM-pasienter sammenlignbar tilsynelatende clearance (CL/F) og tilsynelatende sentralt distribusjonsvolum (V_2/F). I perifert vev ble pomalidomid fortrinnsvis tatt opp i tumorer med tilsynelatende perifer distribusjonsclearance (Q/F) og tilsynelatende perifer distribusjonsvolum (V_3/F) som var henholdsvis 3,7 ganger og 8 ganger høyere enn hos friske forsøkspersoner.

Pediatrisk populasjon

Det foreligger ingen data vedrørende administrasjon av pomalidomid til barn eller ungdom (< 18 år).

Eldre personer

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser av friske forsøkspersoner og pasienter med myelomatose ble det observert at alder (19–83 år) ikke har noen signifikant virkning på oral clearance av pomalidomid. I kliniske studier var dosejustering ikke nødvendig hos eldre (> 65 år) pasienter eksponert for pomalidomid. Se pkt. 4.2.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske populasjonsanalyser viste at pomalidomids farmakokinetiske parametre ikke var vesentlig endret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (definert ved kreatininclearance eller estimert glomerulusfiltrasjonshastighet [eGFR]) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (CrCl \geq 60 ml/minutt). Gjennomsnittlig normalisert AUC pomalidomideksponering var 98,2 % med 90 % konfidensintervall [77,4 % til 120,6 %] hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR \geq 30 til \leq 45ml/minutt/1,73 m²) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Gjennomsnittlig normalisert AUC pomalidomideksponering var 100,2 % med 90 % konfidensintervall [79,7 % til 127,0 %] hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon uten dialysebehov (CrCl < 30 eller eGFR < 30 ml/minutt/1,73 m²) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Gjennomsnittlig normalisert AUC pomalidomideksponering var økt med 35,8 % med 90 % CI [7,5 % til 70,0 %] hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon og dialysebehov (CrCl < 30 ml/minutt og dialysebehov) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. De gjennomsnittlige endringene i pomalidomideksponering i hver av gruppene med nedsatt nyrefunksjon, er ikke av et slikt omfang at det er påkrevd med dosejusteringer.

Nedsatt leverfunksjon

De farmakokinetiske parametrene ble moderat endret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (i henhold til Child-Pugh-klassifiseringen) sammenlignet med friske forsøkspersoner. Gjennomsnittlig pomalidomideksponering økte med 51 % med 90 % konfidensintervall [9 % til 110 %] hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Gjennomsnittlig pomalidomideksponering økte med 58 % med 90 % konfidensintervall [13 % til 119 %] hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Gjennomsnittlig pomalidomideksponering økte med 72 % med 90 % konfidensintervall [24 % til 138 %] hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. De gjennomsnittlige økningene i pomalidomideksponering i hver av gruppene med nedsatt leverfunksjon, er ikke av et slikt omfang at det er påkrevd med justeringer i hyppighet eller dose (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetstester ved gjentatt dosering

Hos rotter ble kronisk administrasjon av pomalidomid i doser på 50, 250 og 1000 mg/kg/døgn i 6 måneder godt tolerert. Det ble ikke registrert bivirkninger ved inntil 1000 mg/kg/døgn (175 ganger eksponeringen ved 4 mg klinisk dose).

Hos aper ble pomalidomid undersøkt i studier med gjentatt dosering av inntil 9 måneders varighet. I disse studiene viste aper større følsomhet for pomalidomideffekter enn rotter. Primær toksisitet observert hos aper var assosiert med det hematopoetiske/lymforetikulære system. I 9-månedersstudien med aper og doser på 0,05, 0,1 og 1 mg/kg/døgn, ble morbiditet og tidlig eutanasi observert hos 6 dyr ved dosen 1 mg/kg/døgn, og dette kunne tilskrives immunsuppressive effekter (stafylokokkinfeksjon, redusert antall perifere blodlymfocytter, kronisk inflammasjon i tykktarmen, histologisk

lymfoidmangel og benmargshypocellularitet) ved høy pomalidomideksponering (15 ganger eksponeringen ved 4 mg klinisk dose). Disse immunosuppressive effektene medførte tidlig eutanasi hos 4 aper som følge av dårlig helsetilstand (veldig avføring, manglende appetitt, redusert fødeinntak og vekttap). Histopatologisk vurdering av disse dyrene viste kronisk inflammasjon i tykktarmen og villøs atrofi i tynntarmen. Stafylokokkinfeksjon ble observert hos 4 aper, 3 av disse dyrene responderte på antibiotikabehandling og 1 døde uten behandling. I tillegg medførte funn forenlige med akutt myelogen leukemi eutanasi hos 1 ape, og kliniske observasjoner og klinisk patologi og/eller benmargsforandringer observert hos dette dyret var forenlige med immunosuppresjon. Minimal eller lett gallegangsproliferasjon med assosierte økninger i ALP og GGT ble også observert ved 1 mg/kg/døgn. Evaluering av dyr i rekonvalesens indikerte at alle behandlingsrelaterte funn var reversible etter 8 uker med doseringsopphør, unntatt proliferasjon av intrahepatiske galleganger observert hos 1 dyr i gruppen med 1 mg/kg/døgn. Høyeste nivå uten observerte bivirkninger (NOAEL) var 0,1 mg/kg/døgn (0,5 ganger eksponeringen ved 4 mg klinisk dose).

Gentoksistet/karsinogenitet

Pomalidomid var ikke mutagent i mutasjonstester med bakterier og mammalske celler, og induerte ikke kromosomavvik i humane perifere blodlymfocytter eller mikronukleidannelse i polykromatiske erythrocytter i benmarg hos rotter gitt doser inntil 2000 mg/kg/døgn. Karsinogenitetsstudier har ikke blitt utført.

Fertilitet og tidlig embryoutvikling

I en studie av fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotter ble pomalidomid gitt til hanner og hunner i doser på 25, 250 og 1000 mg/kg/døgn. Uterusundersøkelse på drektighetsdag 13 viste redusert gjennomsnittlig antall levedyktige embryo og økt postimplantasjonstap ved alle dosenivåer. Derfor var NOAEL for de observerte effektene < 25 mg/kg/døgn (AUC_{24t} var 39960 ng•time/ml (nanogram•time/milliliter) ved denne laveste undersøkte dosen, og eksponeringen var 99 ganger høyere enn ved 4 mg klinisk dose). Når behandlede hanner i denne studien ble parett med ubehandlede hunner, var alle uterusparametre sammenlignbare med de i kontrollgruppen. Basert på disse resultatene kunne de observerte effektene tilskrives behandling av hunner.

Embryoføtal utvikling

Pomalidomid ble funnet å være teratogent hos både rotter og kaniner når det ble gitt i den viktigste organogeneseperioden. I studien av embryoføtal utviklingstoksisitet hos rotter ble det observert misdannelser med fravær av urinblære, fravær av tyreoida og sammenvoksninger og feilstillinger i lumbale og bryst- og ryggvirvelelementer (sentrale og/eller nevrøle buer) ved alle dosenivåer (25, 250 og 1000 mg/kg/døgn).

Det ble ikke observert maternal toksisitet i denne studien. Derfor var maternal NOAEL 1000 mg/kg/døgn, og NOAEL for utviklingstoksisitet var < 25 mg/kg/døgn (AUC_{24t} var 34340 ng•time/ml på drektighetsdag 17 ved denne laveste undersøkte dosen, og eksponeringen var 85 ganger høyere enn ved 4 mg klinisk dose). Hos kaniner ga pomalidomid ved doser fra 10 til 250 mg/kg embryoføtale misdannelser. Økt forekomst av hjerteavvik ble sett ved alle doser, med signifikant økning ved 250 mg/kg/døgn. Ved 100 og 250 mg/kg/døgn var det en liten økning i postimplantasjonstap og en liten reduksjon i fostervekt. Ved 250 mg/kg/døgn var det føtale misdannelser som avvik i lemmer (bøyde og/eller roterte for- og/eller baklemmer, ikke festede eller manglende tær) og assosierte skjelettmisdannelser (ikke ossifisert metakarpal, feilstillinger i tåledd og metakarpal, manglende tær, ikke ossifiserte tåledd og kort, ikke ossifisert eller bøyd tibia), moderat utvidelse av lateralventrikkelen i hjernen, unormal plassering av høyre nøkkelbeinsarterie, fravær av lungenes intermediærapp, lavt plassert nyre, levermorfologiforandringer, ufullstendig eller ikke ossifisert bekken, økt gjennomsnittlig antall overtallige torakale ribben og redusert gjennomsnittlig antall ossifiserte fotrotsben. Lett redusert maternal vektøkning, signifikant reduksjon i triglyserider og signifikant redusert absolutt og relativ miltvekt ble observert ved 100 og 250 mg/kg/døgn. Maternal NOAEL var 10 mg/kg/døgn og utviklings-NOAEL var < 10 mg/kg/døgn (AUC_{24t} var 418 ng•time/ml på drektighetsdag 19 ved denne laveste undersøkte dosen, som tilsvarer eksponeringen ved 4 mg klinisk dose).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold:

Mannitol
Pregelatinisert stivelse
Natriumstearylfumarat

Kapselskall:

1 mg kapselskall inneholder gelatin, titandioksid (E171), indigotin (E132), gult jernoksid (E172) og hvit og svart trykkfarge.

Trykkfarge:

1 mg kapselskall inneholder: hvit trykkfarge - skjellakk, titandioksid (E171), simetikon, propylenglykol (E1520) og ammoniumhydroksid (E527); svart trykkfarge - skjellakk, jernoksid svart (E172), propylenglykol (E1520) og ammoniumhydroksid (E527).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kapslene er pakket i blisterpakninger av polyvinylklorid (PVC)/ polyklortrifluoretylen (PCTFE) med aluminiumsfolie for gjennomtrykking.

Pakningsstørrelse med 21 kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kapslene skal ikke åpnes eller knuses. Dersom pulver fra pomalidomid kommer i kontakt med huden, skal huden omgående vaskes grundig med såpe og vann. Dersom pomalidomid kommer i kontakt med slimhinner, skylles disse omgående med vann.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Ubrukt legemiddel må leveres i retur til apoteket ved behandlingsslutt.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/850/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05. august 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imnovid 2 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 2 mg pomalidomid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

Imnovid 2 mg hard kapsel: Mørkeblå, opak topp og oransje, opak bunn, med "POML 2 mg" i hvitt trykk, størrelse 2, hard gelatinkapsel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Imnovid i kombinasjon med deksametason er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må startes og overvåkes av en lege som har erfaring med behandling av myelomatose.

Dosering

Anbefalt startdose av Innovid er 4 mg én gang daglig tatt oralt på dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser. Anbefalt dose deksametason er 40 mg oralt én gang daglig på dagene 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers behandlingssyklus.

Doseringen fortsettes eller modifiseres på grunnlag av kliniske resultater og laboratorieresultater.

Behandling skal seponeres ved sykdomsprogresjon.

Doseendring eller -avbrudd for pomalidomid

Instrukser for doseavbrudd og -reduksjon for pomalidomid relatert til hematologiske bivirkninger er beskrevet i tabellen nedenfor:

- *Instruks for doseendring for pomalidomid*

Toksisitet	Doseendring
Nøytropeni	
<ul style="list-style-type: none"> • ANC* < 0,5 x 10⁹/l eller febril nøytropeni (feber ≥ 38,5°C og ANC < 1 x 10⁹/l) 	Avbryt behandlingen med pomalidomid, følg CBC** ukentlig.
<ul style="list-style-type: none"> • ANC stiger igjen til ≥ 1 x 10⁹/l 	Gjenoppta behandlingen med pomalidomid med 3 mg daglig.
<ul style="list-style-type: none"> • For hvert etterfølgende fall < 0,5 x 10⁹/l 	Avbryt behandlingen med pomalidomid
<ul style="list-style-type: none"> • ANC stiger igjen til ≥ 1 x 10⁹/l 	Gjenoppta behandlingen med pomalidomid med 1 mg mindre enn forrige dose.
Trombocytopeni	
<ul style="list-style-type: none"> • Blodplattetall < 25 x 10⁹/l 	Avbryt behandlingen med pomalidomid, følg CBC** ukentlig
<ul style="list-style-type: none"> • Blodplattetall stiger igjen til ≥ 50 x 10⁹/l 	Gjenoppta behandlingen med pomalidomid med 3 mg daglig
<ul style="list-style-type: none"> • For hvert etterfølgende fall < 25 x 10⁹/l 	Avbryt behandlingen med pomalidomid
<ul style="list-style-type: none"> • Blodplattetall stiger igjen til ≥ 50 x 10⁹/l 	Gjenoppta behandlingen med pomalidomid med 1 mg mindre enn forrige dose

*ANC – Absolutt nøytrofittall, **CBC – full blodtelling

For å starte en ny syklus med pomalidomid, må nøytrofittallet være ≥ 1 x 10⁹/l og blodplattetallet må være ≥ 50 x 10⁹/l.

Ved nøytropeni bør legen vurdere å bruke vekstfaktorer.

For andre bivirkninger grad 3 eller 4 som anses å være relaterte til pomalidomid, skal behandlingen avbrytes og startes igjen med 1 mg mindre enn forrige dose etter at en bivirkning etter legens vurdering er redusert til ≤ grad 2.

Avbrudd eller seponering av pomalidomidbehandling bør vurderes ved hudutslett av grad 2-3. Pomalidomid må seponeres permanent ved angioødem, utslett grad 4, eksfoliativt eller bulløst utslett, og bør ikke gjenopptas etter seponering som skyldes disse bivirkningene.

Dersom sterke CYP1A2-hemmere (f.eks. ciprofloksacin, enoksacin og fluvoksamin) gis samtidig med pomalidomid, bør pomalidomiddosen reduseres med 50 %.

Dersom bivirkninger oppstår etter dosereduksjon til 1 mg, skal legemidlet seponeres.

- *Instruks for doseendring for deksametason*

Toksisitet	Doseendring
Dyspepsi = grad 1-2	Behold dosen og behandle med histamin (H ₂)-blokkere eller tilsvarende. Reduser med ett dosenivå dersom symptomene vedvarer.
Dyspepsi ≥ grad 3	Avbryt doseringen til symptomene er under kontroll. Legg til H ₂ -blokker eller tilsvarende og reduser ett dosenivå når doseringen startes igjen.
Ødem ≥ grad 3	Bruk diuretika etter behov og reduser dosen med ett dosenivå.

Toksisitet	Doseendring
Forvirring eller stemningsleieendring \geq grad 2	Avbryt doseringen til symptomene opphører. Når doseringen startes igjen reduseres dosen med ett dosenivå.
Muskelsvakhet \geq grad 2	Avbryt doseringen til muskelsvakhet \leq grad 1. Start igjen med en dose redusert med ett nivå.
Hyperglykemi \geq grad 3	Reduser dosen med ett dosenivå. Behandle med insulin eller orale hypoglykemiske midler etter behov.
Akutt pankreatitt	Seponer pasientens deksametasonbehandling.
Andre deksametasonrelaterte bivirkninger \geq grad 3	Stopp deksametasondoseringen til bivirkningen avtar til \leq grad 2. Gjenoppta med en dose redusert med ett nivå.

Dosereduksjonsnivåer for deksametason:

Dosereduksjonsnivå (\leq 75 år): Startdose 40 mg, dosenivå -1 20 mg, dosenivå -2 10 mg på dag 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers behandlingssyklus.

Dosereduksjonsnivå ($>$ 75 år): Startdose 20 mg, dosenivå -1 12 mg, dosenivå-2 8 mg på dag 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers behandlingssyklus.

Dersom bedring fra toksisitet vedvarer i mer enn 14 dager, vil deksametasondosen bli redusert med ett dosenivå.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Imnovid hos barn i alderen 0–17 år ved indikasjonen myelomatose.

Eldre personer

Dosejustering er ikke nødvendig for pomalidomid. Hos pasienter $>$ 75 år er startdose av deksametason 20 mg én gang daglig på dagene 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers behandlingssyklus.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke påkrevd med dosejustering av pomalidomid for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. På hemodialysedager skal pasientene ta pomalidomiddosen etter hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med serumtotalbilirubin $>$ 2,0 mg/dl ble ekskludert fra kliniske studier. Nedsatt leverfunksjon har en lav effekt på farmakokinetikken til pomalidomid (se pkt. 5.2). Ingen justering av startdosen av pomalidomid er påkrevd hos pasienter med nedsatt leverfunksjon i henhold til Child-Pugh-klassifiseringen. Pasienter med nedsatt leverfunksjon skal imidlertid overvåkes nøye for bivirkninger, og reduksjon eller seponering av pomalidomidosen skal iverksettes ved behov.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Imnovid bør tas på samme tid hver dag. Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges (se pkt. 6.6). Dette legemidlet skal svelges helt, helst med vann, med eller uten mat. Dersom pasienten glemmer å ta en dose med Imnovid en dag, skal pasienten ta vanlig forskrevet dose som planlagt neste dag. Pasienten skal ikke justere dosen som erstatning for en glemt dose dagen før.

Det anbefales å trykke kun på den ene enden av kapselen for å ta den ut av blisterpakningen. Dermed reduseres risikoen for at kapselen deformeres eller ødelegges.

4.3 Kontraindikasjoner

- Graviditet.

- Fertile kvinner, med mindre alle betingelser i det graviditetsforebyggende programmet er oppfylt (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Mannlige pasienter som ikke er i stand til å følge eller etterleve de påkrevde prevensjonstiltakene (se pkt. 4.4).
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Teratogenitet

Pomalidomid må ikke tas under graviditet, da det forventes en teratogen virkning. Pomalidomid er strukturelt beslektet med talidomid. Talidomid er et kjent humant teratogent virkestoff som forårsaker alvorlige livstruende fosterskader. Pomalidomid ble funnet å være teratogent hos både rotter og kaniner når det ble gitt i den viktigste organogeneseperioden (se pkt. 5.3).

Betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet må oppfylles for alle pasienter, med mindre det foreligger pålitelige bevis for at pasienten ikke er fertil.

Kriterier for kvinner som ikke er fertile

En kvinnelig pasient eller en kvinnelig partner til en mannlig pasient anses å ikke være fertil hvis hun oppfyller minst ett av kriteriene nedenfor:

- Alder ≥ 50 år og naturlig amenoré i ≥ 1 år*
- Prematur ovariesvikt bekreftet av en spesialist i gynekologi
- Tidligere bilateral salpingo-ooforektomi eller hysterektomi
- Genotype XY, Turners-syndrom, uterusagenesi.

*Amenore etter kreftbehandling eller under amming utelukker ikke fertilitet.

Rettledning

For fertile kvinner er pomalidomid kontraindisert med mindre alle følgende betingelser er oppfylte:

- Hun forstår den forventede teratogene risikoen for det ufødte barnet
- Hun forstår nødvendigheten av effektiv prevensjon, uten avbrudd, 4 uker før behandlingen startes, i hele behandlingsperioden og 4 uker etter at behandlingen er avsluttet
- Selv om en fertil kvinne har amenoré, må hun følge alle rådene om effektiv prevensjon
- Hun skal være i stand til å bruke de effektive prevensjonsmetodene
- Hun er informert om og forstår de mulige konsekvensene av graviditet og nødvendigheten av å konsultere lege raskt dersom det foreligger risiko for graviditet
- Hun forstår nødvendigheten av å starte med behandlingen så snart pomalidomid er utlevert etter at en negativ graviditetstest er utført
- Hun forstår nødvendigheten av, og samtykker i å få utført graviditetstester hver 4. uke, unntatt i tilfeller med bekreftet eggledersterilisering
- Hun bekrefter at hun forstår risikoene og de nødvendige forsiktighetsreglene som er forbundet med bruken av pomalidomid.

Den som forskriver legemidlet må sikre at følgende betingelser gjelder for fertile kvinner:

- Pasienten oppfyller betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet, "Pregnancy Prevention Programme", som også innebærer at hun har en adekvat forståelse av forholdsreglene.
- Pasienten har bekreftet de ovenfor nevnte betingelsene.

For mannlige pasienter som tar pomalidomid har farmakokinetikkdata vist at pomalidomid forekommer i human sæd. Som en forholdsregel må alle mannlige pasienter som tar pomalidomid oppfylle følgende betingelser:

- Han forstår den forventede teratogene risikoen dersom vedkommende er involvert i seksuell aktivitet med en gravid eller fertil kvinne
- Han forstår nødvendigheten av å bruke kondom hvis han er involvert i seksuell aktivitet med en gravid eller fertil kvinne som ikke bruker effektiv prevensjon, under behandling og i 7 dager etter doseavbrudd og/eller behandlingen er avsluttet. Vasektomerte menn skal bruke

kondom dersom de er involvert i seksuell aktivitet med en gravid kvinne eller en fertil kvinne da seminalvæske også kan inneholde pomalidomid i fravær av sædceller.

- Han forstår at dersom hans kvinnelige partner blir gravid mens han tar pomalidomid eller innen 7 dager etter at han har sluttet å ta pomalidomid, skal han informere sin behandlende lege omgående, og at det anbefales å henvise den kvinnelige partneren til en lege som er spesialisert eller erfaren innen teratologi for utredning og rådgivning.

Prevensjon

Fertile kvinner må bruke en effektiv prevensjonsmetode i 4 uker før behandlingen startes, under behandlingen og i inntil 4 uker etter at behandlingen med pomalidomid er avsluttet, selv om doseringen avbrytes, med mindre pasienten forplikter seg til absolutt og kontinuerlig avholdenhet, bekreftet på månedlig basis. Dersom det ikke er dokumentert effektiv prevensjon, må pasienten henvises til relevant opplært helsepersonell for råd om prevensjon, slik at effektiv prevensjon kan initieres.

Følgende kan anses å være eksempler på egnede prevensjonsmetoder:

- Implantat
- Livmorinnlegg som avgir levonorgestrel
- Medroksyprogesteronacetat-depot
- Eggledersterilisering
- Seksuelt samleie kun med vasektomert mannlig partner; vasektomi må være bekreftet ved to negative sædanalyser
- P-piller med kun ovulasjonshemmende progesteron (dvs. desogestrel)

På grunn av den økte risikoen for venøs tromboembolisme hos pasienter med myelomatose som tar pomalidomid og deksametason, anbefales ikke kombinasjons-p-piller (se også pkt. 4.5). Dersom en pasient allerede bruker kombinasjons-p-piller, bør pasienten skifte til en av de effektive metodene som er angitt ovenfor. Risikoen for venøs tromboembolisme vedvarer i 4 – 6 uker etter seponering av kombinasjons-p-piller. Effekt av prevensjonssteroider kan bli redusert ved samtidig behandling med deksametason (se pkt. 4.5).

Implantater og livmorinnlegg som avgir levonorgestrel, er assosiert med en økt risiko for infeksjon på innføringstidspunktet og for uregelmessige vaginale blødninger. Det bør vurderes å bruke antibiotika profylaktisk, særlig hos pasienter med nøyttropeni.

Innsetting av livmorinnlegg som avgir kobber, anbefales ikke på grunn av en mulig risiko for infeksjon på innføringstidspunktet og menstruelt blodtap som kan være risikabelt for pasienter med alvorlig nøyttropeni eller alvorlig trombocytopeni.

Graviditetstester

I samsvar med lokal praksis må det utføres medisinsk overvåkede graviditetstester med en minimum følsomhet på 25 mIE/ml hos fertile kvinner, i henhold til det som er skissert nedenfor. Dette kravet inkluderer fertile kvinner som praktiserer absolutt og kontinuerlig avholdenhet. Ideelt sett skal graviditetstest, utstedelsen av en resept og utlevering skje på samme dag. Utleveringen av pomalidomid til fertile kvinner bør skje innen 7 dager etter forskrivningen.

Før behandling startes

Det må utføres en medisinsk overvåket graviditetstest under konsultasjonen når pomalidomid forskrives, eller i løpet av de 3 siste dager før besøket hos legen som forskriver legemidlet, etter at pasienten har brukt effektiv prevensjon i minst 4 uker. Testen skal sikre at pasienten ikke er gravid når hun starter behandlingen med pomalidomid.

Oppfølging og avslutning av behandlingen

En medisinsk overvåket graviditetstest må gjentas hver 4. uke, til og med 4 uker etter endt behandling, unntatt i tilfeller med bekreftet eggledersterilisering. Disse graviditetstestene bør utføres den dagen legemidlet forskrives, eller i løpet av de siste 3 dager før besøket hos legen som forskriver legemidlet.

Menn

Pomalidomid forekommer i human sæd under behandling. Som en forholdsregel, og av hensyn til spesielle pasientgrupper med mulig forlenget eliminasjonstid, som de med nedsatt nyrefunksjon, må alle mannlige pasienter som tar pomalidomid, inkludert de som har gjennomgått vaskotomi, bruke kondom i hele behandlingsperioden, i perioder med avbrutt dosering og i 7 dager etter at behandlingen er avsluttet, hvis partneren er gravid eller fertil og ikke bruker prevensjon.

Mannlige pasienter må ikke gi sæd eller sperm under behandlingen (inkludert perioder med avbrutt dosering) og i 7 dager etter seponering av pomalidomid.

Andre forholdsregler

Pasienter må få beskjed om aldri å gi dette legemidlet til andre personer og om å returnere alle ubrukte kapsler til apoteket når behandlingen er avsluttet.

Pasienter må ikke gi blod, sæd eller sperm under behandlingen (inkludert perioder med avbrutt dosering) og i 7 dager etter seponering av pomalidomid.

Opplysningsmateriell, forskrivnings- og utleveringsrestriksjoner

Innehaveren av markedsføringstillatelsen vil stille opplysningsmateriell til rådighet for helsepersonell for å forsterke advarslene om pomalidomids forventede teratogenitet, slik at de skal kunne gi råd om prevensjon før behandlingen startes og gi veiledning om nødvendigheten av graviditetstester.

Foreskrivende lege må informere pasienten om forventet teratogen risiko samt strenge prevensjonstiltak mot graviditet i samsvar med det som er spesifisert i det graviditetsforebyggende programmet, og gi pasientene aktuell opplysningsbrosjyre for pasienter, pasientkort og/eller tilsvarende verktøy i samsvar med nasjonalt implementert pasientkortsystem. Et nasjonalt kontrollert distribusjonssystem har blitt implementert i samarbeid med hvert lands legemiddelmyndighet. Det kontrollerte distribusjonssystemet omfatter bruk av et pasientkort og/eller tilsvarende hjelpemidler for forskrivnings- og/eller utleveringskontroll og innhenting av detaljerte data relatert til indikasjonen, for overvåking av "off-label"-bruk innenfor nasjonalt territorium. Ideelt sett skal graviditetstest, utstedelsen av en resept og utlevering skje på samme dag. Utleveringen av pomalidomid til fertile kvinner bør skje innen 7 dager etter forskrivningen og etter en medisinsk overvåket negativ graviditetstest. Resepter til fertile kvinner kan gjelde for maksimalt 4 ukers behandling, og resepter til alle andre pasienter kan gjelde for maksimalt 12 ukers behandling.

Hematologiske hendelser

Nøytropeni var den hyppigst rapporterte hematologiske bivirkningen av grad 3 eller 4 hos pasienter med residiverende/refraktær myelomatose, etterfulgt av anemi og trombocytopeni. Pasienter bør overvåkes for hematologiske bivirkninger, spesielt nøytropeni. Pasienter skal oppfordres til å rapportere febrile episoder umiddelbart. Leger bør observere pasientene med henblikk på tegn på blødninger, inkludert epistakse, spesielt ved samtidig bruk av legemidler som øker blødningsrisikoen (se pkt.4.8). Komplette blodcelletelling bør foretas ved baseline, hver uke de første 8 ukene og deretter hver måned. Doseendring kan være nødvendig (se pkt. 4.2). Pasienter kan ha behov for blodprodukter og/eller vekstfaktorer.

Tromboembolikomplikasjoner

Pasienter som har fått pomalidomid i kombinasjon med deksametason har utviklet venøse tromboembolikomplikasjoner (hovedsakelig dyp venetrombose og lungeemboli) og arterielle trombosekomplikasjoner (hjerteinfarkt og cerebrovaskulær hendelse). Pasienter med kjente risikofaktorer for tromboembolisme – inkludert tidligere trombose – bør derfor overvåkes nøye. Det bør iverksettes tiltak for å prøve å begrense alle risikofaktorer som kan påvirkes (f.eks. røyking, hypertensjon og hyperlipidemi). Pasienter og leger rådes til å være observante med henblikk på tegn og symptomer på tromboembolisme. Pasienter skal gis beskjed om å oppsøke medisinsk hjelp dersom de utvikler symptomer som for eksempel kortpustethet, brystsmerte, hevelse i armer eller ben. Antikoagulasjonsbehandling (hvis ikke kontraindisert) anbefales (som acetylsalisylsyre, warfarin, heparin eller klopidogrel), særlig hos pasienter med andre risikofaktorer for trombose i tillegg. En avgjørelse om å iverksette profylakse skal tas etter en omhyggelig vurdering av de underliggende risikofaktorer hos den enkelte pasient. I kliniske studier fikk pasientene profylaktisk acetylsalisylsyre eller alternativ antitrombosebehandling. Bruk av erytropoetiske midler innebærer en risiko for

trombosekomplikasjoner, inkludert tromboemboli. Derfor bør erytroetiske midler og andre midler som kan øke risikoen for tromboembolikomplikasjoner, brukes med varsomhet.

Perifer nevropati

Pasienter med aktiv perifer nevropati \geq grad 2 ble ekskludert fra kliniske studier med pomalidomid. Det bør utvises nødvendig forsiktighet når det vurderes å behandle slike pasienter med pomalidomid.

Signifikant nedsatt hjertefunksjon

Pasienter med signifikant nedsatt hjertefunksjon (stuvningssvikt [NY Heart Association klasse III eller IV], hjerteinfarkt siste 12 måneder før studiestart, ustabil eller dårlig kontrollert angina pectoris) ble ekskludert fra kliniske studier med pomalidomid. Tilfeller av hjertesvikt, inkludert stuvningssvikt og lungeødem (se pkt. 4.8) er rapportert, hovedsakelig hos pasienter med underliggende hjertesykdom eller hjerterisikofaktorer. Det bør utvises nødvendig forsiktighet når det vurderes å behandle slike pasienter med pomalidomid, inkludert regelmessig overvåking for tegn eller symptomer på hjertesvikt.

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom kan oppstå. Det er pasienter med en stor tumorbelastning forut for behandlingen som har høyest risiko for å få tumorlysesyndrom. Disse pasientene må overvåkes nøye, og det skal tas passende forholdsregler.

Ny primær malignitet

Ny primær malignitet, f.eks. ikke-melanom hudkreft, er rapportert hos pasienter som har fått pomalidomid (se pkt. 4.8). Leger må evaluere pasientene nøye før og under behandlingen ved å bruke standard kreftscreening for forekomst av ny primær malignitet og innsette adekvat behandling.

Allergisk reaksjon

Angioødem og alvorlige dermatologiske reaksjoner er rapportert (se pkt. 4.8). Pasienter med en anamnese med alvorlige allergiske reaksjoner i forbindelse med talidomid- eller lenalidomidbehandling ble ekskludert fra kliniske studier. Slike pasienter kan ha høyere risiko for overfølsomhetsreaksjoner og bør ikke få pomalidomid. Avbrudd eller seponering av pomalidomidbehandling bør vurderes ved hudutslett av grad 2-3. Pomalidomid må seponeres permanent ved angioødem, utslett grad 4, eksfoliativt eller bulløst utslett.

Svimmelhet og forvirring

Svimmelhet og forvirringstilstand er rapportert med pomalidomid. Pasienter må unngå situasjoner hvor svimmelhet eller forvirring kan være et problem, og ikke ta andre legemidler som kan forårsake svimmelhet eller forvirring uten å først be om medisinsk rådgivning.

Interstitiell lungesykdom (ILD)

ILD og relaterte hendelser, inkludert tilfeller av pneumonitt, er observert med pomalidomid. Grundig undersøkelse av pasienter med akutte eller uforklarlig forverring av lungesyntomer bør foretas for å utelukke ILD. Pomalidomid skal avbrytes inntil disse symptomene er utredet, og dersom ILD bekreftes skal egnet behandling innledes. Pomalidomid skal kun gjenopptas etter en grundig vurdering av nytte og risiko.

Leversykdommer

Uttalte økninger i alaninaminotransferase- og bilirubinnivåer er observert hos pasienter behandlet med pomalidomid (se pkt. 4.8). Det har også vært tilfeller av hepatitt som medførte seponering av pomalidomid. Regelmessig kontroll av leverfunksjon anbefales de første 6 behandlingsmånedene med pomalidomid og deretter når klinisk indisert.

Infeksjoner

Reaktivering av hepatitt B er sjelden rapportert hos pasienter som gis pomalidomid i kombinasjon med deksametason og som tidligere har vært infisert med hepatitt B-viruset (HBV). Noen av disse tilfellene har utviklet seg til akutt leversvikt og påfølgende seponering av pomalidomid. Hepatitt B-virusstatus bør fastslås før pomalidomidbehandling innledes. For pasienter som tester positivt for HBV-infeksjon anbefales konsultasjon med lege som har erfaring med behandling av hepatitt B. Det bør utvises

forsiktighet når pomalidomid brukes i kombinasjon med deksametason hos pasienter som tidligere har vært infisert med HBV, herunder pasienter som er anti-HBc-positive men HBsAg-negative. Disse pasientene bør overvåkes nøye under behandlingen med henblikk på tegn og symptomer på en aktiv HBV-infeksjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av Imnovid på andre legemidler

Pomalidomid forventes ikke å medføre klinisk relevante farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner som følge av P450-isoenzymhemming eller -induksjon eller transportørhemming når det gis samtidig med substrater for disse enzymene eller transportørene. Potensialet for slike legemiddelinteraksjoner, inkludert pomalidomids potensielle innvirkning på farmakokinetikken til kombinerte orale prevensjonsmidler, er ikke utredet klinisk (se pkt. 4.4 Teratogenitet).

Effekt av andre legemidler på Imnovid

Pomalidomid metaboliseres delvis av CYP1A2 og CYP3A4/5. Det er også et substrat for P-glykoprotein. Samtidig bruk av pomalidomid og den sterke CYP3A4/5- og P-gp-hemmeren ketokonazol, eller den sterke CYP3A4/5-induktoren karbamazepin, hadde ingen klinisk relevant effekt på pomalidomideksposeringen. Samtidig bruk av den sterke CYP1A2-hemmeren fluvoksamin og pomalidomid i nærvær av ketokonazol, økte gjennomsnittlig pomalidomideksposering med 107 % med 90 % konfidensintervall [91 % til 124 %] sammenlignet med pomalidomid pluss ketokonazol. I en annen studie utført for å evaluere virkningen av kun én CYP1A2-hemmer på metabolismeendringer, medførte samtidig bruk av kun fluvoksamin sammen med pomalidomid en økning i gjennomsnittlig pomalidomideksposering med 125 % med 90 % konfidensintervall [98 % til 157 %] sammenlignet med pomalidomid alene. Dersom sterke CYP1A2-hemmere (f.eks. ciprofloksacin, enoksacin og fluvoksamin) gis samtidig med pomalidomid, bør pomalidomiddosen reduseres med 50 %.

Deksametason

Samtidig bruk av gjentatte doser på inntil 4 mg pomalidomid sammen med 20 mg til 40 mg deksametason (en svak til moderat induktor av flere CYP-enzym, inkludert CYP3A) hos pasienter med myelomatose påvirket ikke farmakokinetikken til pomalidomid sammenlignet med pomalidomid gitt alene.

Deksametasons virkning på warfarin er ukjent. Det anbefales å overvåke warfarinkonsentrasjonen nøye under behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner må bruke en effektiv prevensjonsmetode. Dersom graviditet oppstår hos en kvinne som behandles med pomalidomid, må behandlingen stoppes og pasienten må henvises til en lege som er spesialisert eller erfaren innen teratologi, for utredning og rådgivning. Dersom graviditet oppstår hos en partner til en mannlig pasient som tar pomalidomid, bør den kvinnelige partneren henvises til en lege som er spesialisert eller erfaren innen teratologi for utredning og rådgivning. Pomalidomid forekommer i human sæd. Som en forholdsregel må alle mannlige pasienter som tar pomalidomid bruke kondom i hele behandlingsperioden, i perioder med avbrutt dosering og i 7 dager etter at behandlingen er avsluttet, hvis partneren er gravid eller fertil og ikke bruker prevensjon. (se pkt. 4.3 og 4.4).

Graviditet

En teratogen effekt av pomalidomid hos mennesker er forventet. Pomalidomid er kontraindisert under graviditet og hos fertile kvinner, unntatt når alle betingelser for graviditetsforebygging er oppfylt, se pkt. 4.3 og pkt. 4.4.

Amming

Det er ukjent om pomalidomid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.. Pomalidomid ble påvist i melk hos diegivende rotter etter administrering til mordyret. På grunn av faren for bivirkninger av pomalidomid hos barn som ammes, må det, tatt i betraktning legemidlets betydning for moren, tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller legemidlet skal seponeres.

Fertilitet

Pomalidomid ble funnet å ha negativ effekt på fertilitet og var teratogent hos dyr. Pomalidomid passerer placenta og ble påvist i fosterblod etter at det ble gitt til drektige kaniner. Se pkt. 5.3.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Innovid har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Fatigue (tretthet), redusert bevissthetsnivå, forvirring og svimmelhet er rapportert ved bruk av pomalidomid. Pasienter som opplever dette, skal anmodes om ikke å kjøre bil, bruke maskiner eller foreta risikofylte oppgaver mens de behandles med pomalidomid.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligst rapporterte bivirkningene i kliniske studier har vært sykdommer i blod og lymfatiske organer, inkludert anemi (45,7 %), nøytropeni (45,3 %) og trombocytopeni (27 %), generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet, inkludert fatigue (tretthet) (28,3 %), pyreksi (21 %) og perifert ødem (13 %), og infeksjøs og parasittære sykdommer, inkludert pneumoni (10,7 %). Perifer nevropati ble rapportert hos 12,3 % av pasientene, og venøse emboli- eller trombosekomplikasjoner (VTE) ble rapportert hos 3,3 % av pasientene. De vanligst rapporterte bivirkningene av grad 3 eller 4 var sykdommer i blod og lymfatiske organer, inkludert nøytropeni (41,7 %), anemi (27 %) og trombocytopeni (20,7 %), infeksjøs og parasittære sykdommer, inkludert pneumoni (9 %), og generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet, inkludert fatigue (tretthet) (4,7 %), pyreksi (3 %) og perifert ødem (1,3 %). Den vanligst rapporterte alvorlige bivirkningen var pneumoni (9,3 %). Andre rapporterte alvorlige bivirkninger inkluderte febril nøytropeni (4,0 %), nøytropeni (2,0 %), trombocytopeni (1,7 %) og VTE (1,7 %).

Det var en tendens til at bivirkninger forekom hyppigere i de første 2 behandlingssyklusene med pomalidomid.

Bivirkninger i tabellform

I randomiseringsstudien CC-4047-MM-003 ble 302 pasienter med residiverende og refraktær myelomatose eksponert for 4 mg pomalidomid gitt én gang daglig i 21 dager av hver 28-dagers syklus i kombinasjon med en ukentlig lav dose av deksametason.

Bivirkningene som ble observert hos pasienter som ble behandlet med pomalidomid pluss deksametason er oppført nedenfor i samsvar med organklassesystem og frekvens for alle bivirkninger og for bivirkninger grad 3 eller 4 .

Frekvensen av bivirkninger er de som er rapportert i gruppen med pomalidomid pluss deksametason i studie CC-4047-MM-003 (n=302) og etter markedsføring. Innenfor hvert organklassesystem og frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert i samsvar med gjeldende retningslinjer, som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$).

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/frekvens	Bivirkninger grad 3-4/frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<p><u>Svært vanlige</u> Pneumoni (bakterie-, virus- og soppinfeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner)</p> <p><u>Vanlige</u> Nøytropen sepsis Bronkopneumoni Bronkitt Luftveisinfeksjon Øvre luftveisinfeksjon Nasofaryngitt Herpes zoster</p> <p><u>Ikke kjent</u> Hepatitt B-reakivering</p>	<p><u>Vanlige</u> Nøytropen sepsis Pneumoni (bakterie-, virus- og soppinfeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner) Bronkopneumoni Luftveisinfeksjon Øvre luftveisinfeksjon</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Bronkitt Herpes zoster</p> <p><u>Ikke kjent</u> Hepatitt B-reakivering</p>
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	<p><u>Mindre vanlige</u> Basalcellekarsinom Plateepitelkarsinom</p>	<p><u>Mindre vanlige</u> Basalcellekarsinom Plateepitelkarsinom</p>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<p><u>Svært vanlige</u> Nøytropeni Trombocytopeni Leukopeni Anemi</p> <p><u>Vanlige</u> Febril nøytropeni Pancytopeni*</p>	<p><u>Svært vanlige</u> Nøytropeni Trombocytopeni Anemi</p> <p><u>Vanlige</u> Febril nøytropeni Leukopeni Pancytopeni*</p>
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<p><u>Svært vanlige</u> Redusert appetitt</p> <p><u>Vanlige</u> Hyperkalemi Hyponatremi Hyperurikemi*</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Tumorlysesyndrom*</p>	<p><u>Vanlige</u> Hyperkalemi Hyponatremi Hyperurikemi*</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Redusert appetitt Tumorlysesyndrom*</p>
Psykiatriske lidelser	<p><u>Vanlige</u> Forvirringstilstand</p>	<p><u>Vanlige</u> Forvirringstilstand</p>

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/frekvens	Bivirkninger grad 3-4/frekvens
Nevrologiske sykdommer	<p><u>Vanlige</u> Redusert bevissthetsnivå Perifer sensorisk nevropati Svimmelhet Skjelving Intrakraniell blødning*</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Cerebrovaskulær hendelse*</p>	<p><u>Vanlige</u> Redusert bevissthetsnivå</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Perifer sensorisk nevropati Svimmelhet Skjelving Cerebrovaskulær hendelse* Intrakraniell blødning*</p>
Sykdommer i øre og labyrint	<p><u>Vanlige</u> Vertigo</p>	<p><u>Vanlige</u> Vertigo</p>
Karsykdommer	<p><u>Vanlige</u> Dyp venetrombose</p>	<p><u>Mindre vanlige</u> Dyp venetrombose</p>
Hjertesykdommer	<p><u>Vanlige</u> Hjertesvikt* Atrieflimmer* Hjerteinfarkt*</p>	<p><u>Vanlige</u> Hjertesvikt* Atrieflimmer*</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Hjerteinfarkt*</p>
Forstyrrelser i immunsystemet	<p><u>Vanlige</u> Angioødem* Urticaria*</p>	<p><u>Mindre vanlige</u> Angioødem* Urticaria*</p>
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<p><u>Svært vanlige</u> Dyspné Hoste</p> <p><u>Vanlige</u> Lungeemboli Epistakse* Interstitiell lungesykdom*</p>	<p><u>Vanlige</u> Dyspné</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Lungeemboli Hoste Epistakse* Interstitiell lungesykdom*</p>
Gastrointestinale sykdommer	<p><u>Svært vanlige</u> Diaré Kvalme Forstoppelse</p> <p><u>Vanlige</u> Oppkast Gastrointestinal blødning</p>	<p><u>Vanlige</u> Diaré Oppkast Forstoppelse</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Kvalme Gastrointestinal blødning</p>

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/frekvens	Bivirkninger grad 3-4/frekvens
Sykdommer i lever og galleveier	<u>Mindre vanlige</u> Hyperbilirubinemi <u>Hepatitt*</u>	<u>Mindre vanlige</u> Hyperbilirubinemi
Hud- og underhuds-sykdommer	<u>Vanlige</u> Utslett Kløe	<u>Vanlige</u> Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Svært vanlige</u> Bensmerter Muskelspasmer	<u>Vanlige</u> Bensmerter <u>Mindre vanlige</u> Muskelspasmer
Sykdommer i nyre og urinveier	<u>Vanlige</u> Nyresvikt Urinretensjon	<u>Vanlige</u> Nyresvikt <u>Mindre vanlige</u> Urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<u>Vanlige</u> Bekkensmerter	<u>Vanlige</u> Bekkensmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Svært vanlige</u> Fatigue (tretthet) Pyreksi Perifert ødem	<u>Vanlige</u> Fatigue (tretthet) Pyreksi Perifert ødem
Undersøkelser	<u>Vanlige</u> Redusert nøytrofilitall Redusert leukocytall Redusert blodplatetall Økt alaninaminotransferase Økt urinsyre i blod*	<u>Vanlige</u> Redusert nøytrofilitall Redusert leukocytall Redusert blodplatetall Økt alaninaminotransferase <u>Mindre vanlige</u> Økt urinsyre i blod*

* Identifisert fra data etter markedsføring, med frekvenser basert på data fra kliniske studier.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Teratogenitet

Pomalidomid er strukturelt beslektet med talidomid. Talidomid er et kjent humant teratogent virkestoff som forårsaker alvorlige livstruende fosterskader. Pomalidomid ble funnet å være teratogent hos både rotter og kaniner når det ble gitt i den viktigste organogeneseperioden (se pkt. 4.6 og 5.3). Dersom pomalidomid tas under graviditet, er det forventet at pomalidomid vil ha teratogen virkning hos mennesker (se pkt. 4.4).

Nøytropeni og trombocytopeni

Nøytropeni forekom hos 45,3 % av pasientene som fikk pomalidomid pluss lav dose deksametason (Pom + LD-Dex) og 19,5 % av pasientene som fikk høy dose deksametason (HD-Dex). Nøytropenien var grad 3 eller 4 hos 41,7 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex, sammenlignet med 14,8 % som fikk HD-Dex. Hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex var nøytropeni sjelden alvorlig (2,0% av pasientene), medførte ikke behandlingsseponering, og var assosiert med behandlingsavbrudd hos 21,0 % av pasientene og med dosereduksjon hos 7,7 % av pasientene.

Febril nøytropeni (FN) forekom hos 6,7 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og ikke hos noen av pasientene som fikk HD-Dex. Alle ble rapportert å være grad 3 eller 4. FN ble rapportert å være alvorlig hos 4,0 % av pasientene. FN var assosiert med doseavbrudd hos 3,7 % av pasientene, og med dosereduksjon hos 1,3 % av pasientene og ingen seponerte behandlingen.

Trombocytopeni forekom hos 27,0 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og 26,8 % av pasientene som fikk HD-Dex. Trombocytopenien var grad 3 eller 4 hos 20,7 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og hos 24,2 % som fikk HD-Dex. Hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex var trombocytopeni alvorlig hos 1,7 % av pasientene, medførte dosereduksjon hos 6,3 % av pasientene, doseavbrudd hos 8 % av pasientene og behandlingsseponering hos 0,7 % av pasientene (se pkt. 4.2 og 4.4).

Infeksjon

Infeksjon var den vanligste ikke-hematologiske toksisiteten, og det forekom hos 55,0 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og 48,3 % av pasientene som fikk HD-Dex. Omtrent halvparten av disse infeksjonene var grad 3 eller 4, 24,0 % hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex og 22,8 % hos pasienter som fikk HD-Dex.

Hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex var pneumoni og øvre luftveisinfeksjoner de hyppigst rapporterte infeksjonene (hos henholdsvis 10,7 % og 9,3 % av pasientene), 24,3 % av de rapporterte infeksjonene var alvorlige og fatale infeksjoner (grad 5) som forekom hos 2,7 % av de behandlede pasientene. Hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex medførte infeksjoner doseseponeering hos 2,0 % av pasientene, behandlingsavbrudd hos 14,3 % av pasientene og dosereduksjon hos 1,3 % av pasientene.

Tromboembolikomplikasjoner

Venøse emboli- eller trombosekomplikasjoner (VTE) forekom hos 3,3 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og 2,0 % av pasientene som fikk HD-Dex. Reaksjoner av grad 3 eller 4 forekom hos 1,3 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og ikke hos noen av pasientene som fikk HD-Dex. Hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex ble VTE rapportert som alvorlig hos 1,7 % av pasientene, ingen fatale reaksjoner ble rapportert i kliniske studier, og VTE var ikke assosiert med doseseponeering.

Profylakse med acetylsalisylsyre (og andre antikoagulantia hos høyrisikopasienter) var obligatorisk for alle pasienter i kliniske studier. Antikoagulasjonsbehandling (hvis ikke kontraindisert) anbefales (se pkt. 4.4).|

Perifer nevropati

Pasienter med aktiv perifer nevropati \geq grad 2 ble ekskludert fra kliniske studier. Perifer nevropati, stort sett grad 1 eller 2, forekom hos 12,3 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og 10,7 % av pasientene som fikk HD-Dex. Grad 3 eller 4 reaksjoner forekom hos 1,0 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og hos 1,3 % av pasientene som fikk HD-Dex. Hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex ble ingen reaksjoner med perifer nevropati rapportert å ha vært alvorlige i kliniske studier, og perifer nevropati medførte doseseponeering hos 0,3 % av pasientene (se pkt. 4.4).

Median tid til inntreden av nevropati var 2,1 uker, varierende fra 0,1 til 48,3 uker. Median tid til inntreden var kortere hos pasienter som fikk HD-Dex sammenlignet med Pom + LD-Dex (1,3 uker mot 2,1 uker).

Median tid til restituering var 22,4 uker hos pasienter som fikk Pom + LD-Dex og 13,6 uker hos pasienter som fikk HD-Dex. Nedre grense for 95 % KI var 5,3 uker hos pasienter behandlet med Pom +LD-Dex og 2,0 uker hos pasienter som fikk HD-Dex.

Blødning

Blødningsforstyrrelser er rapportert med pomalidomid, særlig hos pasienter med risikofaktorer, f.eks. samtidig bruk av legemidler som øker blødningsfaren. Blødningshendelser har omfattet epistakse, intrakraniell blødning og gastrointestinal blødning.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Pomalidomidoser så høye som 50 mg som enkeltdose hos friske forsøkspersoner og 10 mg som gjentatte doser én gang daglig hos myelomatosepasienter er undersøkt uten rapporterte alvorlige bivirkninger relatert til overdosering. Pomalidomid ble fjernet ved hemodialyse.

Ved en eventuell overdosering anbefales støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre immunsuppressiver, ATC-kode: L04AX06

Virkningsmekanisme

Pomalidomid har direkte antimyelom-tumorcid aktivitet, immunmodulerende aktiviteter og hemmer stromacellers bidrag til tumorcellevekst ved myelomatose. Spesifikt hemmer pomalidomid proliferasjon og induserer apoptose av hematopoetiske tumorceller. I tillegg hemmer pomalidomid proliferasjon av lenalidomidresistente myelomatosecellelinjer og virker synergistisk med deksametason på både lenalidomidfølsomme og lenalidomidresistente cellelinjer hvor det induserer tumorcelleapoptose. Pomalidomid forsterker T-celle- og natural killer (NK)-cellemediert immunitet og hemmer produksjon av proinflammatoriske cytokiner (f.eks. TNF- α og IL-6) i monocytter. Pomalidomid hemmer også angiogenese ved å blokkere migrasjonen og adhesjonen av endotelceller.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av pomalidomid i kombinasjon med deksametason ble evaluert i en multisenter, randomisert, åpen fase III-studie (CC-4047-MM-003), hvor behandling med pomalidomid pluss lavdose deksametason (POM+LD-Dex) ble sammenlignet med behandling med bare høydose deksametason (HD-Dex) hos tidligere behandlede voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som hadde gjennomgått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og hadde fått sykdomsprogresjon ved forrige behandling. Totalt 455 pasienter ble inkludert i studien: 302 i gruppen POM+LD-Dex og 153 i gruppen HD-Dex. De fleste pasientene var menn (59 %) og hvite (79 %), median alder i den samlede populasjonen var 64 år (min, maks: 35, 87 år).

Pasientene i POM+LD-Dex-gruppen fikk 4 mg pomalidomid oralt på dag 1 til 21 av hver 28-dagers syklus. LD-Dex (40 mg) ble gitt én gang daglig på dag 1, 8, 15 og 22 av en 28-dagers syklus. I HD-Dex-gruppen ble deksametason (40 mg) gitt én gang daglig på dag 1 til 4, 9 til 12 og 17 til 20 av en 28-dagers syklus. Pasienter > 75 år startet behandlingen med 20 mg deksametason. Behandlingen fortsatte til pasienten fikk sykdomsprogresjon.

Det primære endepunktet for effekt var progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på IMWG-kriteriene (International Myeloma Working Group). For ITT-populasjonen var median PFS-tid ved en uavhengig bedømmelseskommité (Independent Review Adjudication Committee, IRAC) gjennomgang basert på IMWG-kriteriene 15,7 uker (95 % KI: 13,0; 20,1) i Pom + LD-Dex-gruppen, og estimert 26-ukers hendelsesfri overlevelseshastighet var 35,99 % (\pm 3,46 %). I HD-Dex-gruppen var median PFS-tid 8,0 uker (95 % KI: 7,0; 9,0), og estimert 26-ukers hendelsesfri overlevelseshastighet var 12,15 % (\pm 3,63 %).

Progresjonsfri overlevelse ble evaluert i flere relevante undergrupper: kjønn, rase, ECOG-funksjonsstatus, stratifiseringsfaktorer (alder, sykdomspopulasjon, tidligere antityelombehandlinger [2, > 2]), utvalgte parametre for prognostisk signifikans (baseline beta-2 mikroglobulinnivå, baseline albuminnivå, baseline nedsatt nyrefunksjon og cytogenetisk risiko) og eksponering og refraktærhet overfor tidligere antityelombehandlinger. Uavhengig av evaluert undergruppe samsvarte PFS generelt sett med det som ble observert hos ITT-populasjonen for begge behandlingsgrupper.

Progresjonsfri overlevelse er oppsummert i tabell 1 for ITT-populasjonen. Kaplan-Meier-kurve for PFS i ITT-populasjonen er vist i figur 1.

Tabell 1: Progresjonsfri overlevelsestid ved IRAC-gjennomgang basert på IMWG-kriteriene (stratifisert log-ranktest) (ITT-populasjon)

	POM+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
Progresjonsfri overlevelse (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Sensurert, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Progresiert/Død, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Progresjonsfri overlevelsestid (uker)		
Median ^a	15,7	8,0
Tosidig 95 % KI ^b	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Risikoforhold (POM+LD-Dex:HD-Dex) tosiktig 95 % KI ^c	0,45 [0,35; 0,59]	
Log-ranktest tosiktig p-verdi ^d	< 0,001	

Merk: KI=konfidensintervall, IRAC=Independent Review Adjudication Committee (uavhengig bedømmelseskommité), NE = ikke estimerbar.

^a Median er basert på Kaplan-Meier-estimat.

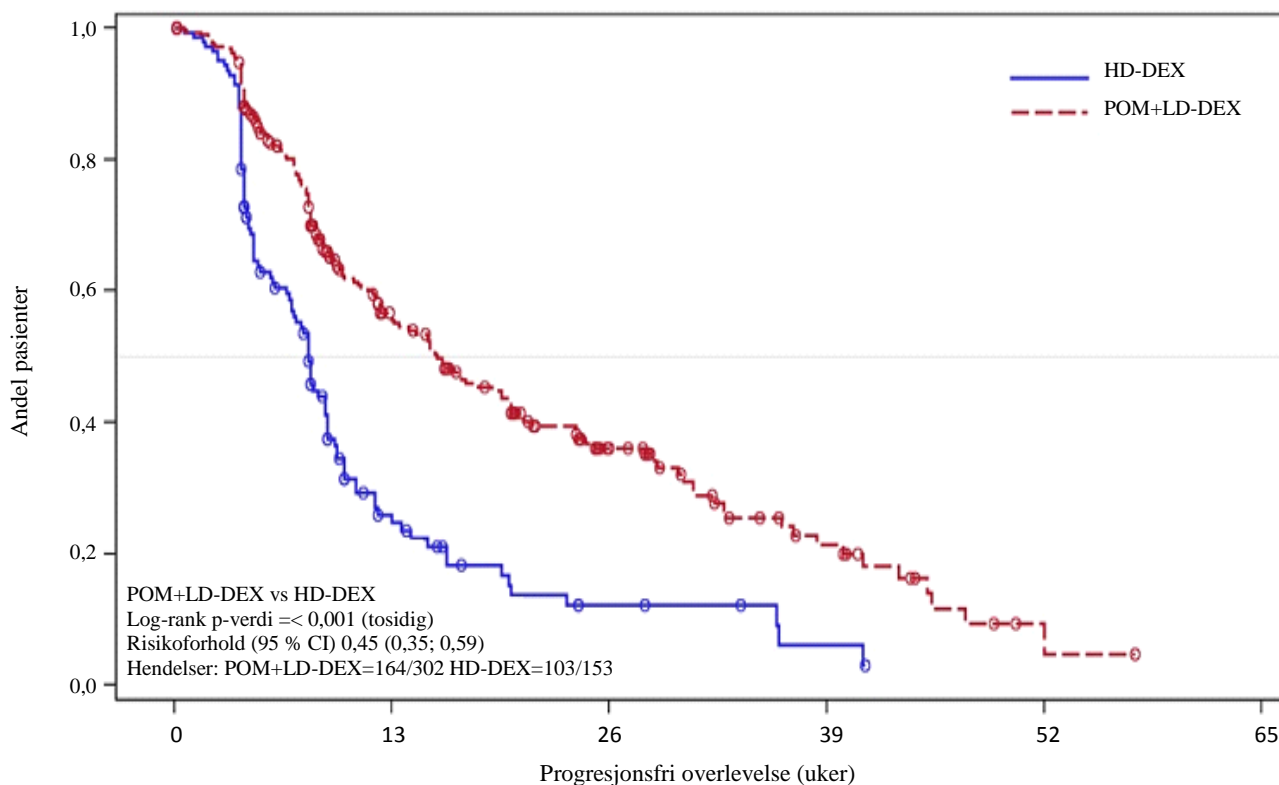
^b 95 % konfidensintervall for median progresjonsfri overlevelsestid.

^c Basert på Coxs proporsjonale risikomodell for sammenligning av risikofunksjoner assosiert med behandlingsgrupper, stratifisert etter alder (\leq 75 vs $>$ 75), sykdomspopulasjon (refraktær overfor både lenalidomid og bortezomib vs ikke refraktær overfor begge legemidler) og tidligere antall antityelombehandlinger ($=2$ vs $>$ 2).

^d P-verdien er basert på en stratifisert log-ranktest med samme stratifiseringsfaktorer som i Cox-modellen ovenfor.

Data-cutoff: 07. sep. 2012

Figur 1: Progresjonsfri overlevelse basert på IRAC-gjennomgang av respons ved IMWG-kriteriene (stratifisert log-ranktest) (ITT-populasjon)



Data-cutoff: 07. sep. 2012

Totaloverlevelse (OS) var studiens viktigste sekundære endepunkt. Totalt 226 (74,8 %) av Pom + LD-Dex-pasientene og 95 (62,1 %) av HD-Dex-pasientene var i live ved data-cutoff (07. sep. 2012). Median OS-tid fra Kaplan-Meier-estimer er ikke nådd for Pom + LD-Dex-gruppen, men forventes å være minst 48 uker, som er nedre grense for 95 % KI. Median OS-tid for HD-Dex-gruppen var 34 uker (95 % KI: 23,4; 39,9). 1-års hendelsesfri andel var 52,6 % ($\pm 5,72$ %) for Pom + LD-Dex-gruppen og 28,4 % ($\pm 7,51$ %) for HD-Dex-gruppen. Forskjellen i OS mellom de to behandlingsgruppene var statistisk signifikant ($p < 0,001$).

Totaloverlevelse er oppsummert i tabell 2 for ITT-populasjonen. Kaplan-Meier-kurve for OS i ITT-populasjonen er vist i figur 2.

Basert på resultatene for både PFS- og OS-endepunkter har dataovervåkingskomiteen nedsatt for denne studien anbefalt at studien fullføres og pasientene i HD-Dex-gruppen overføres til Pom + LD-Dex-gruppen.

Tabell 2: Totaloverlevelse: ITT-populasjon

	Statistikk	POM+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Sensurert	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Død	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Overlevelsestid (uker)	Median ^a	NE	34,0
	Tosidig 95 % KI ^b	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Risikoforhold (POM+LD-Dex:HD-Dex) [Tosidig 95 % KI ^c]		0,53[0,37; 0,74]	
Log-ranktest tosidig p-verdi ^d		< 0,001	

Merk: KI=konfidensintervall, NE = ikke estimerbar.

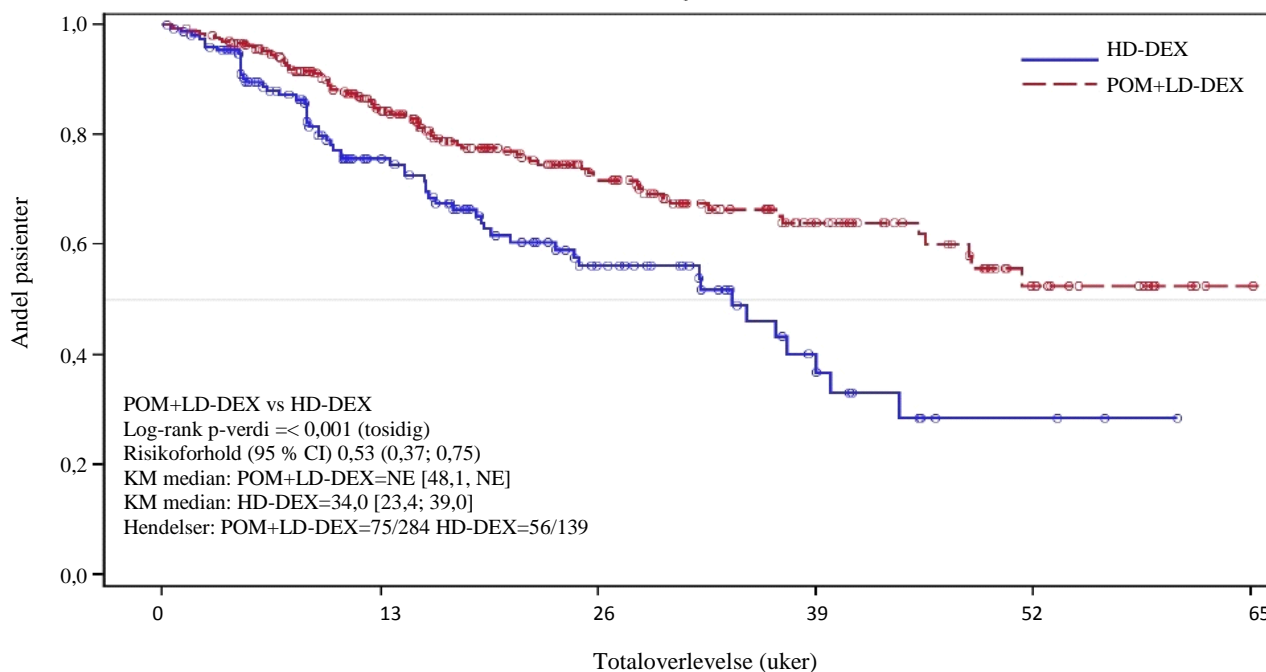
^a Median er basert på Kaplan-Meier-estimat.

^b 95 % konfidensintervall for median total overlevelsestid.

^c Basert på Coxs proporsjonale risikomodell for sammenligning av risikofunksjoner assosiert med behandlingsgrupper.

^d P-verdien er basert på en ustratifisert log-ranktest.

Data-cutoff: 07. sep. 2012

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse (ITT-populasjon)

Data-cutoff: 07. sep. 2012

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Imnovid i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved myelomatose (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Pomalidomid absorberes med maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) etter 2 til 3 timer, og minst 73 % absorberes etter administrasjon av en oral enkeltdose. Systemisk eksponering (AUC) for pomalidomid øker på en nærmest lineær og doseproporsjonal måte. Akkumulasjon er minimal eller ikke observert. Etter gjentatt dosering har pomalidomid en akkumulasjonsgrad på 27 til 31 % i AUC.

Administrasjon sammen med et fett- og kaloririk måltid reduserer absorpsjonshastigheten, reduserer gjennomsnittlig C_{max} i plasma med ca. 27 %, men har minimal effekt på samlet absorpsjonsgrad med 8 % reduksjon i gjennomsnittlig AUC. Derfor kan pomalidomid gis uavhengig av matinntak.

Distribusjon

Pomalidomid har et tilsynelatende distribusjonsvolum (Vd/F) mellom 62 og 138 liter ved steady state. Pomalidomid distribueres i sæd hos friske forsøkspersoner i en konsentrasjon på ca. 67 % av plasmanivået 4 timer etter dosering (ca. T_{max}) etter 4 dager med dosering med 2 mg én gang daglig. *In vitro*-binding av pomalidomid enantiomerer til proteiner i humant plasma varierer fra 12 % til 44 % og er ikke konsentrasjonsavhengig.

Biotransformasjon

Pomalidomid er den dominerende sirkulerende komponenten (ca. 70 % av radioaktiviteten i plasma) *in vivo* hos friske forsøkspersoner som fikk en oral enkeltdose med [^{14}C]-pomalidomid (2 mg). Ingen metabolitter forekom med > 10 % i forhold til modersubstans eller total radioaktivitet i plasma.

Hovedmetabolismeveien for utskilt radioaktivitet er hydroksylering med påfølgende glukuronidering, eller hydrolyse. *In vitro* ble CYP1A2 og CYP3A4 identifisert som de primære enzymene involvert i CYP-mediert hydroksylering av pomalidomid, med et lite tilleggsbidrag fra CYP2C19 og CYP2D6. Pomalidomid er også et substrat for P-glykoprotein *in vitro*. Administrasjon av pomalidomid sammen med den sterke CYP3A4/5- og P-gp-hemmeren ketokonazol eller den sterke CYP3A4/5-induktoren karbamazepin, hadde ingen klinisk relevant effekt på pomalidomideksponeringen. Administrasjon av den sterke CYP1A2-hemmeren fluvoksamin sammen med pomalidomid i nærvær av ketokonazol, økte gjennomsnittlig pomalidomideksponering med 107 % med 90 % konfidensintervall [91 % til 124 %] sammenlignet med pomalidomid pluss ketokonazol. I en annen studie utført for å evaluere virkningen av kun én CYP1A2-hemmer på metabolismeendringer, medførte samtidig bruk av kun fluvoksamin sammen med pomalidomid en økning i gjennomsnittlig pomalidomideksponering med 125 % med 90 % konfidensintervall [98 % til 157 %] sammenlignet med pomalidomid alene. Dersom sterke CYP1A2-hemmere (f.eks. ciprofloksacin, enoksacin og fluvoksamin) administreres sammen med pomalidomid, bør pomalidomiddosen reduseres til 50 %. Administrasjon av pomalidomid hos røykere, når det er kjent at tobakksrøyking inducerer CYP1A2-isoformen, hadde ingen klinisk relevant effekt på pomalidomideksponering sammenlignet med tilsvarende pomalidomideksponering hos ikke-røykere.

Basert på *in vitro*-data er pomalidomid ikke en hemmer eller induktor av cytokrom P-450-isoenzymer og hemmer ikke noen av legemiddeltransportørene som ble undersøkt. Klinisk relevante legemiddelinteraksjoner forventes ikke når pomalidomid administreres sammen med substrater for disse metabolismeveiene.

Eliminasjon

Pomalidomid elimineres med en median plasmahalveringstid på ca. 9,5 timer hos friske forsøkspersoner og ca. 7,5 timer hos pasienter med myelomatose. Pomalidomid har en gjennomsnittlig totalclearance (CL/F) på ca. 7-10 liter/time.

Etter en oral enkeltdose av [^{14}C]-pomalidomid (2 mg) gitt til friske forsøkspersoner, ble ca. 73 % og 15 % av den radioaktive dosen eliminert i henholdsvis urin og fæces, med ca. 2 % og 8 % av dosert radiokarbon eliminert som pomalidomid i urin og fæces.

Pomalidomid metaboliseres i høy grad før utskillelse og de resulterende metabolittene elimineres hovedsakelig i urin. De tre hovedmetabolittene i urin (dannet ved hydrolyse eller hydroksylering med påfølgende glukuronidering) utgjør hver ca. 23 %, 17 % og 12 % av dosen i urin.

CYP-avhengige metabolitter utgjør ca. 43 % av total utskilt radioaktivitet, mens ikke-CYP-avhengige hydrolytiske metabolitter utgjør 25 %, og utskillelse av uendret pomalidomid utgjør 10 % (2 % i urin og 8 % i fæces).

Farmakokinetiske populasjonsanalyser

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser med en to-kompartimentmodell, hadde friske forsøkspersoner og MM-pasienter sammenlignbar tilsynelatende clearance (CL/F) og tilsynelatende sentralt distribusjonsvolum (V_2/F). I perifert vev ble pomalidomid fortrinnsvis tatt opp i tumorer med tilsynelatende perifer distribusjonsclearance (Q/F) og tilsynelatende perifer distribusjonsvolum (V_3/F) som var henholdsvis 3,7 ganger og 8 ganger høyere enn hos friske forsøkspersoner.

Pediatrisk populasjon

Det foreligger ingen data vedrørende administrasjon av pomalidomid til barn eller ungdom (< 18 år).

Eldre personer

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser av friske forsøkspersoner og pasienter med myelomatose ble det observert at alder (19–83 år) ikke har noen signifikant virkning på oral clearance av pomalidomid. I kliniske studier var dosejustering ikke nødvendig hos eldre (> 65 år) pasienter eksponert for pomalidomid. Se pkt. 4.2.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske populasjonsanalyser viste at pomalidomids farmakokinetiske parametre ikke var vesentlig endret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (definert ved kreatininclearance eller estimert glomerulusfiltrasjonshastighet [eGFR]) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (CrCl \geq 60 ml/minutt). Gjennomsnittlig normalisert AUC pomalidomideksponering var 98,2 % med 90 % konfidensintervall [77,4 % til 120,6 %] hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR \geq 30 til \leq 45ml/minutt/1,73 m²) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Gjennomsnittlig normalisert AUC pomalidomideksponering var 100,2 % med 90 % konfidensintervall [79,7 % til 127,0 %] hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon uten dialysebehov (CrCl < 30 eller eGFR < 30 ml/minutt/1,73 m²) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Gjennomsnittlig normalisert AUC pomalidomideksponering var økt med 35,8 % med 90 % CI [7,5 % til 70,0 %] hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon og dialysebehov (CrCl < 30 ml/minutt og dialysebehov) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. De gjennomsnittlige endringene i pomalidomideksponering i hver av gruppene med nedsatt nyrefunksjon, er ikke av et slikt omfang at det er påkrevd med dosejusteringer.

Nedsatt leverfunksjon

De farmakokinetiske parametrene ble moderat endret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (i henhold til Child-Pugh-klassifiseringen) sammenlignet med friske forsøkspersoner. Gjennomsnittlig pomalidomideksponering økte med 51 % med 90 % konfidensintervall [9 % til 110 %] hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Gjennomsnittlig pomalidomideksponering økte med 58 % med 90 % konfidensintervall [13 % til 119 %] hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Gjennomsnittlig pomalidomideksponering økte med 72 % med 90 % konfidensintervall [24 % til 138 %] hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. De gjennomsnittlige økningene i pomalidomideksponering i hver av gruppene med nedsatt leverfunksjon, er ikke av et slikt omfang at det er påkrevd med justeringer i hyppighet eller dose (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetstester ved gjentatt dosering

Hos rotter ble kronisk administrasjon av pomalidomid i doser på 50, 250 og 1000 mg/kg/døgn i 6 måneder godt tolerert. Det ble ikke registrert bivirkninger ved inntil 1000 mg/kg/døgn (175 ganger eksponeringen ved 4 mg klinisk dose).

Hos aper ble pomalidomid undersøkt i studier med gjentatt dosering av inntil 9 måneders varighet. I disse studiene viste aper større følsomhet for pomalidomideffekter enn rotter. Primær toksisitet observert hos aper var assosiert med det hematopoetiske/lymforetikulære system. I 9-månedersstudien med aper og doser på 0,05, 0,1 og 1 mg/kg/døgn, ble morbiditet og tidlig eutanasi observert hos 6 dyr ved dosen 1 mg/kg/døgn, og dette kunne tilskrives immunsuppressive effekter (stafylokokkinfeksjon, redusert antall perifere blodlymfocytter, kronisk inflammasjon i tykktarmen, histologisk

lymfoidmangel og benmargshypocellularitet) ved høy pomalidomideksponering (15 ganger eksponeringen ved 4 mg klinisk dose). Disse immunosuppressive effektene medførte tidlig eutanasi hos 4 aper som følge av dårlig helsetilstand (vandig avføring, manglende appetitt, redusert fødeinntak og vekttap). Histopatologisk vurdering av disse dyrene viste kronisk inflammasjon i tykktarmen og villøs atrofi i tynntarmen. Stafylokokkinfeksjon ble observert hos 4 aper, 3 av disse dyrene responderte på antibiotikabehandling og 1 døde uten behandling. I tillegg medførte funn forenlige med akutt myelogen leukemi eutanasi hos 1 ape, og kliniske observasjoner og klinisk patologi og/eller benmargsforandringer observert hos dette dyret var forenlige med immunosuppresjon. Minimal eller lett gallegangsproliferasjon med assosierte økninger i ALP og GGT ble også observert ved 1 mg/kg/døgn. Evaluering av dyr i rekonvalesens indikerte at alle behandlingsrelaterte funn var reversible etter 8 uker med doseringsopphør, unntatt proliferasjon av intrahepatiske galleganger observert hos 1 dyr i gruppen med 1 mg/kg/døgn. Høyeste nivå uten observerte bivirkninger (NOAEL) var 0,1 mg/kg/døgn (0,5 ganger eksponeringen ved 4 mg klinisk dose).

Gentoksistet/karsinogenitet

Pomalidomid var ikke mutagent i mutasjonstester med bakterier og mammalske celler, og induerte ikke kromosomavvik i humane perifere blodlymfocytter eller mikronukleidannelse i polykromatiske erythrocytter i benmarg hos rotter gitt doser inntil 2000 mg/kg/døgn. Karsinogenitetsstudier har ikke blitt utført.

Fertilitet og tidlig embryoutvikling

I en studie av fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotter ble pomalidomid gitt til hanner og hunner i doser på 25, 250 og 1000 mg/kg/døgn. Uterusundersøkelse på drektighetsdag 13 viste redusert gjennomsnittlig antall levedyktige embryo og økt postimplantasjonstap ved alle dosenivåer. Derfor var NOAEL for de observerte effektene < 25 mg/kg/døgn (AUC_{24t} var 39960 ng•time/ml (nanogram•time/milliliter) ved denne laveste undersøkte dosen, og eksponeringen var 99 ganger høyere enn ved 4 mg klinisk dose). Når behandlede hanner i denne studien ble parett med ubehandlede hunner, var alle uterusparametre sammenlignbare med de i kontrollgruppen. Basert på disse resultatene kunne de observerte effektene tilskrives behandling av hunner.

Embryoføtal utvikling

Pomalidomid ble funnet å være teratogent hos både rotter og kaniner når det ble gitt i den viktigste organogeneseperioden. I studien av embryoføtal utviklingstoksisitet hos rotter ble det observert misdannelser med fravær av urinblære, fravær av tyreoida og sammenvoksninger og feilstillinger i lumbale og bryst- og ryggvirvelelementer (sentrale og/eller nevrøle buer) ved alle dosenivåer (25, 250 og 1000 mg/kg/døgn).

Det ble ikke observert maternal toksisitet i denne studien. Derfor var maternal NOAEL 1000 mg/kg/døgn, og NOAEL for utviklingstoksisitet var < 25 mg/kg/døgn (AUC_{24t} var 34340 ng•time/ml på drektighetsdag 17 ved denne laveste undersøkte dosen, og eksponeringen var 85 ganger høyere enn ved 4 mg klinisk dose). Hos kaniner ga pomalidomid ved doser fra 10 til 250 mg/kg embryoføtale misdannelser. Økt forekomst av hjerteavvik ble sett ved alle doser, med signifikant økning ved 250 mg/kg/døgn. Ved 100 og 250 mg/kg/døgn var det en liten økning i postimplantasjonstap og en liten reduksjon i fostervekt. Ved 250 mg/kg/døgn var det føtale misdannelser som avvik i lemmer (bøyde og/eller roterte for- og/eller baklemmer, ikke festede eller manglende tær) og assosierte skjelettmisdannelser (ikke ossifisert metakarpal, feilstillinger i tåledd og metakarpal, manglende tær, ikke ossifiserte tåledd og kort, ikke ossifisert eller bøyd tibia), moderat utvidelse av lateralventrikkelen i hjernen, unormal plassering av høyre nøkkelbeinsarterie, fravær av lungenes intermediærapp, lavt plassert nyre, levermorfologiforandringer, ufullstendig eller ikke ossifisert bekken, økt gjennomsnittlig antall overtallige torakale ribben og redusert gjennomsnittlig antall ossifiserte fotrotsben. Lett redusert maternal vektøkning, signifikant reduksjon i triglyserider og signifikant redusert absolutt og relativ miltvekt ble observert ved 100 og 250 mg/kg/døgn. Maternal NOAEL var 10 mg/kg/døgn og utviklings-NOAEL var < 10 mg/kg/døgn (AUC_{24t} var 418 ng•time/ml på drektighetsdag 19 ved denne laveste undersøkte dosen, som tilsvarer eksponeringen ved 4 mg klinisk dose).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold:

Mannitol
Pregelatinisert stivelse
Natriumstearylfumarat

Kapselskall:

2 mg kapselskall inneholder gelatin, titandioksid (E171), indigotin (E132), gult jernoksid (E172), erytrosin (E127) og hvit trykkfarge.

Trykkfarge:

2 mg kapselskall inneholder: hvit trykkfarge - skjellakk, titandioksid (E171), simetikon, propylenglykol (E1520) og ammoniumhydroksid (E527).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kapslene er pakket i blisterpakninger av polyvinylklorid (PVC)/ polyklortrifluoretylen (PCTFE) med aluminiumsfolie for gjennomtrykking.

Pakningsstørrelse med 21 kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kapslene skal ikke åpnes eller knuses. Dersom pulver fra pomalidomid kommer i kontakt med huden, skal huden omgående vaskes grundig med såpe og vann. Dersom pomalidomid kommer i kontakt med slimhinner, skylles disse omgående med vann.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Ubrukt legemiddel må leveres i retur til apoteket ved behandlingsslutt.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/850/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05. august 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imnovid 3 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 3 mg pomalidomid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

Imnovid 3 mg hard kapsel: Mørkeblå, opak topp og grønn, opak bunn, med "POML 3 mg" i hvitt trykk, størrelse 2, hard gelatinkapsel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Imnovid i kombinasjon med deksametason er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må startes og overvåkes av en lege som har erfaring med behandling av myelomatose.

Dosering

Anbefalt startdose av Imnovid er 4 mg én gang daglig tatt oralt på dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser. Anbefalt dose deksametason er 40 mg oralt én gang daglig på dagene 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers behandlingssyklus.

Doseringen fortsettes eller modifiseres på grunnlag av kliniske resultater og laboratorieresultater.

Behandling skal seponeres ved sykdomsprogresjon.

Doseendring eller -avbrudd for pomalidomid

Instrukser for doseavbrudd og -reduksjon for pomalidomid relatert til hematologiske bivirkninger er beskrevet i tabellen nedenfor:

- *Instruks for doseendring for pomalidomid*

Toksisitet	Doseendring
Nøytropeni	
<ul style="list-style-type: none"> • ANC* < 0,5 x 10⁹/l eller febril nøytropeni (feber ≥ 38,5°C og ANC < 1 x 10⁹/l) 	Avbryt behandlingen med pomalidomid, følg CBC** ukentlig.
<ul style="list-style-type: none"> • ANC stiger igjen til ≥ 1 x 10⁹/l 	Gjenoppta behandlingen med pomalidomid med 3 mg daglig.
<ul style="list-style-type: none"> • For hvert etterfølgende fall < 0,5 x 10⁹/l 	Avbryt behandlingen med pomalidomid
<ul style="list-style-type: none"> • ANC stiger igjen til ≥ 1 x 10⁹/l 	Gjenoppta behandlingen med pomalidomid med 1 mg mindre enn forrige dose.
Trombocytopeni	
<ul style="list-style-type: none"> • Blodplatetall < 25 x 10⁹/l 	Avbryt behandlingen med pomalidomid, følg CBC** ukentlig
<ul style="list-style-type: none"> • Blodplatetall stiger igjen til ≥ 50 x 10⁹/l 	Gjenoppta behandlingen med pomalidomid med 3 mg daglig
<ul style="list-style-type: none"> • For hvert etterfølgende fall < 25 x 10⁹/l 	Avbryt behandlingen med pomalidomid
<ul style="list-style-type: none"> • Blodplatetall stiger igjen til ≥ 50 x 10⁹/l 	Gjenoppta behandlingen med pomalidomid med 1 mg mindre enn forrige dose

*ANC – Absolutt nøytrofiltall, **CBC – full blodtelling

For å starte en ny syklus med pomalidomid, må nøytrofiltallet være ≥ 1 x 10⁹/l og blodplatetallet må være ≥ 50 x 10⁹/l.

Ved nøytropeni bør legen vurdere å bruke vekstfaktorer.

For andre bivirkninger grad 3 eller 4 som anses å være relaterte til pomalidomid, skal behandlingen avbrytes og startes igjen med 1 mg mindre enn forrige dose etter at en bivirkning etter legens vurdering er redusert til ≤ grad 2.

Avbrudd eller seponering av pomalidomidbehandling bør vurderes ved hudutslett av grad 2-3. Pomalidomid må seponeres permanent ved angioødem, utslett grad 4, eksfoliativt eller bulløst utslett, og bør ikke gjenopptas etter seponering som skyldes disse bivirkningene.

Dersom sterke CYP1A2-hemmere (f.eks. ciprofloksacin, enoksacin og fluvoksamin) gis samtidig med pomalidomid, bør pomalidomiddosen reduseres med 50 %.

Dersom bivirkninger oppstår etter dosereduksjon til 1 mg, skal legemidlet seponeres.

- *Instruks for doseendring for deksametason*

Toksisitet	Doseendring
Dyspepsi = grad 1-2	Behold dosen og behandle med histamin (H ₂)-blokkere eller tilsvarende. Reduser med ett dosenivå dersom symptomene vedvarer.
Dyspepsi ≥ grad 3	Avbryt doseringen til symptomene er under kontroll. Legg til H ₂ -blokker eller tilsvarende og reduser ett dosenivå når doseringen startes igjen.
Ødem ≥ grad 3	Bruk diuretika etter behov og reduser dosen med ett dosenivå.

Toksisitet	Doseendring
Forvirring eller stemningsleieendring \geq grad 2	Avbryt doseringen til symptomene opphører. Når doseringen startes igjen reduseres dosen med ett dosenivå.
Muskelsvakhet \geq grad 2	Avbryt doseringen til muskelsvakhet \leq grad 1. Start igjen med en dose redusert med ett nivå.
Hyperglykemi \geq grad 3	Reduser dosen med ett dosenivå. Behandle med insulin eller orale hypoglykemiske midler etter behov.
Akutt pankreatitt	Seponer pasientens deksametasonbehandling.
Andre deksametasonrelaterte bivirkninger \geq grad 3	Stopp deksametasondoseringen til bivirkningen avtar til \leq grad 2. Gjenoppta med en dose redusert med ett nivå.

Dosereduksjonsnivåer for deksametason:

Dosereduksjonsnivå (\leq 75 år): Startdose 40 mg, dosenivå -1 20 mg, dosenivå -2 10 mg på dag 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers behandlingssyklus.

Dosereduksjonsnivå ($>$ 75 år): Startdose 20 mg, dosenivå -1 12 mg, dosenivå-2 8 mg på dag 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers behandlingssyklus.

Dersom bedring fra toksisitet vedvarer i mer enn 14 dager, vil deksametasondosen bli redusert med ett dosenivå.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Imnovid hos barn i alderen 0–17 år ved indikasjonen myelomatose.

Eldre personer

Dosejustering er ikke nødvendig for pomalidomid. Hos pasienter $>$ 75 år er startdose av deksametason 20 mg én gang daglig på dagene 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers behandlingssyklus.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke påkrevd med dosejustering av pomalidomid for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. På hemodialysedager skal pasientene ta pomalidomiddosen etter hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med serumtotalbilirubin $>$ 2,0 mg/dl ble ekskludert fra kliniske studier. Nedsatt leverfunksjon har en lav effekt på farmakokinetikken til pomalidomid (se pkt. 5.2). Ingen justering av startdosen av pomalidomid er påkrevd hos pasienter med nedsatt leverfunksjon i henhold til Child-Pugh-klassifiseringen. Pasienter med nedsatt leverfunksjon skal imidlertid overvåkes nøye for bivirkninger, og reduksjon eller seponering av pomalidomiddosen skal iverksettes ved behov.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Imnovid bør tas på samme tid hver dag. Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges (se pkt. 6.6). Dette legemidlet skal svelges helt, helst med vann, med eller uten mat. Dersom pasienten glemmer å ta en dose med Imnovid en dag, skal pasienten ta vanlig forskrevet dose som planlagt neste dag. Pasienten skal ikke justere dosen som erstatning for en glemt dose dagen før.

Det anbefales å trykke kun på den ene enden av kapselen for å ta den ut av blisterpakningen. Dermed reduseres risikoen for at kapselen deformeres eller ødelegges.

4.3 Kontraindikasjoner

- Graviditet.

- Fertile kvinner, med mindre alle betingelser i det graviditetsforebyggende programmet er oppfylt (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Mannlige pasienter som ikke er i stand til å følge eller etterleve de påkrevde prevensjonstiltakene (se pkt. 4.4).
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Teratogenitet

Pomalidomid må ikke tas under graviditet, da det forventes en teratogen virkning. Pomalidomid er strukturelt beslektet med talidomid. Talidomid er et kjent humant teratogent virkestoff som forårsaker alvorlige livstruende fosterskader. Pomalidomid ble funnet å være teratogent hos både rotter og kaniner når det ble gitt i den viktigste organogeneseperioden (se pkt. 5.3).

Betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet må oppfylles for alle pasienter, med mindre det foreligger pålitelige bevis for at pasienten ikke er fertil.

Kriterier for kvinner som ikke er fertile

En kvinnelig pasient eller en kvinnelig partner til en mannlig pasient anses å ikke være fertil hvis hun oppfyller minst ett av kriteriene nedenfor:

- Alder ≥ 50 år og naturlig amenoré i ≥ 1 år*
- Prematur ovariesvikt bekreftet av en spesialist i gynekologi
- Tidligere bilateral salpingo-ooforektomi eller hysterektomi
- Genotype XY, Turners-syndrom, uterusagenesi.

*Amenore etter kreftbehandling eller under amming utelukker ikke fertilitet.

Rettledning

For fertile kvinner er pomalidomid kontraindisert med mindre alle følgende betingelser er oppfylte:

- Hun forstår den forventede teratogene risikoen for det ufødte barnet
- Hun forstår nødvendigheten av effektiv prevensjon, uten avbrudd, 4 uker før behandlingen startes, i hele behandlingsperioden og 4 uker etter at behandlingen er avsluttet
- Selv om en fertil kvinne har amenoré, må hun følge alle rådene om effektiv prevensjon
- Hun skal være i stand til å bruke de effektive prevensjonsmetodene
- Hun er informert om og forstår de mulige konsekvensene av graviditet og nødvendigheten av å konsultere lege raskt dersom det foreligger risiko for graviditet
- Hun forstår nødvendigheten av å starte med behandlingen så snart pomalidomid er utlevert etter at en negativ graviditetstest er utført
- Hun forstår nødvendigheten av, og samtykker i å få utført graviditetstester hver 4. uke, unntatt i tilfeller med bekreftet eggledersterilisering
- Hun bekrefter at hun forstår risikoene og de nødvendige forsiktighetsreglene som er forbundet med bruken av pomalidomid.

Den som forskriver legemidlet må sikre at følgende betingelser gjelder for fertile kvinner:

- Pasienten oppfyller betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet, "Pregnancy Prevention Programme", som også innebærer at hun har en adekvat forståelse av forholdsreglene.
- Pasienten har bekreftet de ovenfor nevnte betingelsene.

For mannlige pasienter som tar pomalidomid har farmakokinetikkdata vist at pomalidomid forekommer i human sæd. Som en forholdsregel må alle mannlige pasienter som tar pomalidomid oppfylle følgende betingelser:

- Han forstår den forventede teratogene risikoen dersom vedkommende er involvert i seksuell aktivitet med en gravid eller fertil kvinne
- Han forstår nødvendigheten av å bruke kondom hvis han er involvert i seksuell aktivitet med en gravid eller fertil kvinne som ikke bruker effektiv prevensjon, under behandling og i 7 dager etter doseavbrudd og/eller behandlingen er avsluttet. Vasektomerte menn skal bruke

kondom dersom de er involvert i seksuell aktivitet med en gravid kvinne eller en fertil kvinne da seminalvæske også kan inneholde pomalidomid i fravær av sædceller.

- Han forstår at dersom hans kvinnelige partner blir gravid mens han tar pomalidomid eller innen 7 dager etter at han har sluttet å ta pomalidomid, skal han informere sin behandlende lege omgående, og at det anbefales å henvise den kvinnelige partneren til en lege som er spesialisert eller erfaren innen teratologi for utredning og rådgivning.

Prevensjon

Fertile kvinner må bruke en effektiv prevensjonsmetode i 4 uker før behandlingen startes, under behandlingen og i inntil 4 uker etter at behandlingen med pomalidomid er avsluttet, selv om doseringen avbrytes, med mindre pasienten forplikter seg til absolutt og kontinuerlig avholdenhet, bekreftet på månedlig basis. Dersom det ikke er dokumentert effektiv prevensjon, må pasienten henvises til relevant opplært helsepersonell for råd om prevensjon, slik at effektiv prevensjon kan initieres.

Følgende kan anses å være eksempler på egnede prevensjonsmetoder:

- Implantat
- Livmorinnlegg som avgir levonorgestrel
- Medroksyprogesteronacetat-depot
- Eggledersterilisering
- Seksuelt samleie kun med vasektomert mannlig partner; vasektomi må være bekreftet ved to negative sædanalyser
- P-piller med kun ovulasjonshemmende progesteron (dvs. desogestrel)

På grunn av den økte risikoen for venøs tromboembolisme hos pasienter med myelomatose som tar pomalidomid og deksametason, anbefales ikke kombinasjons-p-piller (se også pkt. 4.5). Dersom en pasient allerede bruker kombinasjons-p-piller, bør pasienten skifte til en av de effektive metodene som er angitt ovenfor. Risikoen for venøs tromboembolisme vedvarer i 4 – 6 uker etter seponering av kombinasjons-p-piller. Effekt av prevensjonssteroider kan bli redusert ved samtidig behandling med deksametason (se pkt. 4.5).

Implantater og livmorinnlegg som avgir levonorgestrel, er assosiert med en økt risiko for infeksjon på innføringstidspunktet og for uregelmessige vaginale blødninger. Det bør vurderes å bruke antibiotika profylaktisk, særlig hos pasienter med nøyttropeni.

Innsetting av livmorinnlegg som avgir kobber, anbefales ikke på grunn av en mulig risiko for infeksjon på innføringstidspunktet og menstruelt blodtap som kan være risikabelt for pasienter med alvorlig nøyttropeni eller alvorlig trombocytopeni.

Graviditetstester

I samsvar med lokal praksis må det utføres medisinsk overvåkede graviditetstester med en minimum følsomhet på 25 mIE/ml hos fertile kvinner, i henhold til det som er skissert nedenfor. Dette kravet inkluderer fertile kvinner som praktiserer absolutt og kontinuerlig avholdenhet. Ideelt sett skal graviditetstest, utstedelsen av en resept og utlevering skje på samme dag. Utleveringen av pomalidomid til fertile kvinner bør skje innen 7 dager etter forskrivningen.

Før behandling startes

Det må utføres en medisinsk overvåket graviditetstest under konsultasjonen når pomalidomid forskrives, eller i løpet av de 3 siste dager før besøket hos legen som forskriver legemidlet, etter at pasienten har brukt effektiv prevensjon i minst 4 uker. Testen skal sikre at pasienten ikke er gravid når hun starter behandlingen med pomalidomid.

Oppfølging og avslutning av behandlingen

En medisinsk overvåket graviditetstest må gjentas hver 4. uke, til og med 4 uker etter endt behandling, unntatt i tilfeller med bekreftet eggledersterilisering. Disse graviditetstestene bør utføres den dagen legemidlet forskrives, eller i løpet av de siste 3 dager før besøket hos legen som forskriver legemidlet.

Menn

Pomalidomid forekommer i human sæd under behandling. Som en forholdsregel, og av hensyn til spesielle pasientgrupper med mulig forlenget eliminasjonstid, som de med nedsatt nyrefunksjon, må alle mannlige pasienter som tar pomalidomid, inkludert de som har gjennomgått vaskotomi, bruke kondom i hele behandlingsperioden, i perioder med avbrutt dosering og i 7 dager etter at behandlingen er avsluttet, hvis partneren er gravid eller fertil og ikke bruker prevensjon.

Mannlige pasienter må ikke gi sæd eller sperm under behandlingen (inkludert perioder med avbrutt dosering) og i 7 dager etter seponering av pomalidomid.

Andre forholdsregler

Pasienter må få beskjed om aldri å gi dette legemidlet til andre personer og om å returnere alle ubrukte kapsler til apoteket når behandlingen er avsluttet.

Pasienter må ikke gi blod, sæd eller sperm under behandlingen (inkludert perioder med avbrutt dosering) og i 7 dager etter seponering av pomalidomid.

Opplysningsmateriell, forskrivnings- og utleveringsrestriksjoner

Innehaveren av markedsføringstillatelsen vil stille opplysningsmateriell til rådighet for helsepersonell for å forsterke advarslene om pomalidomids forventede teratogenitet, slik at de skal kunne gi råd om prevensjon før behandlingen startes og gi veiledning om nødvendigheten av graviditetstester.

Foreskrivende lege må informere pasienten om forventet teratogen risiko samt strenge prevensjonstiltak mot graviditet i samsvar med det som er spesifisert i det graviditetsforebyggende programmet, og gi pasientene aktuell opplysningsbrosjyre for pasienter, pasientkort og/eller tilsvarende verktøy i samsvar med nasjonalt implementert pasientkortsystem. Et nasjonalt kontrollert distribusjonssystem har blitt implementert i samarbeid med hvert lands legemiddelmyndighet. Det kontrollerte distribusjonssystemet omfatter bruk av et pasientkort og/eller tilsvarende hjelpemidler for forskrivnings- og/eller utleveringskontroll og innhenting av detaljerte data relatert til indikasjonen, for overvåking av "off-label"-bruk innenfor nasjonalt territorium. Ideelt sett skal graviditetstest, utstedelsen av en resept og utlevering skje på samme dag. Utleveringen av pomalidomid til fertile kvinner bør skje innen 7 dager etter forskrivningen og etter en medisinsk overvåket negativ graviditetstest. Resepter til fertile kvinner kan gjelde for maksimalt 4 ukers behandling, og resepter til alle andre pasienter kan gjelde for maksimalt 12 ukers behandling.

Hematologiske hendelser

Nøytropeni var den hyppigst rapporterte hematologiske bivirkningen av grad 3 eller 4 hos pasienter med residiverende/refraktær myelomatose, etterfulgt av anemi og trombocytopeni. Pasienter bør overvåkes for hematologiske bivirkninger, spesielt nøytropeni. Pasienter skal oppfordres til å rapportere febrile episoder umiddelbart. Leger bør observere pasientene med henblikk på tegn på blødninger, inkludert epistakse, spesielt ved samtidig bruk av legemidler som øker blødningsrisikoen (se pkt.4.8). Komplette blodcelletelling bør foretas ved baseline, hver uke de første 8 ukene og deretter hver måned. Doseendring kan være nødvendig (se pkt. 4.2). Pasienter kan ha behov for blodprodukter og/eller vekstfaktorer.

Tromboembolikomplikasjoner

Pasienter som har fått pomalidomid i kombinasjon med deksametason har utviklet venøse tromboembolikomplikasjoner (hovedsakelig dyp venetrombose og lungeemboli) og arterielle trombosekomplikasjoner (hjerteinfarkt og cerebrovaskulær hendelse). Pasienter med kjente risikofaktorer for tromboembolisme – inkludert tidligere trombose – bør derfor overvåkes nøye. Det bør iverksettes tiltak for å prøve å begrense alle risikofaktorer som kan påvirkes (f.eks. røyking, hypertensjon og hyperlipidemi). Pasienter og leger rådes til å være observante med henblikk på tegn og symptomer på tromboembolisme. Pasienter skal gis beskjed om å oppsøke medisinsk hjelp dersom de utvikler symptomer som for eksempel kortpustethet, brystsmerte, hevelse i armer eller ben. Antikoagulasjonsbehandling (hvis ikke kontraindisert) anbefales (som acetylsalisylsyre, warfarin, heparin eller klopidogrel), særlig hos pasienter med andre risikofaktorer for trombose i tillegg. En avgjørelse om å iverksette profylakse skal tas etter en omhyggelig vurdering av de underliggende risikofaktorer hos den enkelte pasient. I kliniske studier fikk pasientene profylaktisk acetylsalisylsyre eller alternativ antitrombosebehandling. Bruk av erytropoetiske midler innebærer en risiko for

trombosekomplikasjoner, inkludert tromboemboli. Derfor bør erytroetiske midler og andre midler som kan øke risikoen for tromboembolikomplikasjoner, brukes med varsomhet.

Perifer nevropati

Pasienter med aktiv perifer nevropati \geq grad 2 ble ekskludert fra kliniske studier med pomalidomid. Det bør utvises nødvendig forsiktighet når det vurderes å behandle slike pasienter med pomalidomid.

Signifikant nedsatt hjertefunksjon

Pasienter med signifikant nedsatt hjertefunksjon (stuvningssvikt [NY Heart Association klasse III eller IV], hjerteinfarkt siste 12 måneder før studiestart, ustabil eller dårlig kontrollert angina pectoris) ble ekskludert fra kliniske studier med pomalidomid. Tilfeller av hjertesvikt, inkludert stuvningssvikt og lungeødem (se pkt. 4.8) er rapportert, hovedsakelig hos pasienter med underliggende hjertesykdom eller hjerterisikofaktorer. Det bør utvises nødvendig forsiktighet når det vurderes å behandle slike pasienter med pomalidomid, inkludert regelmessig overvåking for tegn eller symptomer på hjertesvikt.

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom kan oppstå. Det er pasienter med en stor tumorbelastning forut for behandlingen som har høyest risiko for å få tumorlysesyndrom. Disse pasientene må overvåkes nøye, og det skal tas passende forholdsregler.

Ny primær malignitet

Ny primær malignitet, f.eks. ikke-melanom hudkreft, er rapportert hos pasienter som har fått pomalidomid (se pkt. 4.8). Leger må evaluere pasientene nøye før og under behandlingen ved å bruke standard kreftscreening for forekomst av ny primær malignitet og innsette adekvat behandling.

Allergisk reaksjon

Angioødem og alvorlige dermatologiske reaksjoner er rapportert (se pkt. 4.8). Pasienter med en anamnese med alvorlige allergiske reaksjoner i forbindelse med talidomid- eller lenalidomidbehandling ble ekskludert fra kliniske studier. Slike pasienter kan ha høyere risiko for overfølsomhetsreaksjoner og bør ikke få pomalidomid. Avbrudd eller seponering av pomalidomidbehandling bør vurderes ved hudutslett av grad 2-3. Pomalidomid må seponeres permanent ved angioødem, utslett grad 4, eksfoliativt eller bulløst utslett.

Svimmelhet og forvirring

Svimmelhet og forvirringstilstand er rapportert med pomalidomid. Pasienter må unngå situasjoner hvor svimmelhet eller forvirring kan være et problem, og ikke ta andre legemidler som kan forårsake svimmelhet eller forvirring uten å først be om medisinsk rådgivning.

Interstitiell lungesykdom (ILD)

ILD og relaterte hendelser, inkludert tilfeller av pneumonitt, er observert med pomalidomid. Grundig undersøkelse av pasienter med akutte eller uforklarlig forverring av lungesyntomer bør foretas for å utelukke ILD. Pomalidomid skal avbrytes inntil disse symptomene er utredet, og dersom ILD bekreftes skal egnet behandling innledes. Pomalidomid skal kun gjenopptas etter en grundig vurdering av nytte og risiko.

Leversykdommer

Uttalte økninger i alaninaminotransferase- og bilirubinnivåer er observert hos pasienter behandlet med pomalidomid (se pkt. 4.8). Det har også vært tilfeller av hepatitt som medførte seponering av pomalidomid. Regelmessig kontroll av leverfunksjon anbefales de første 6 behandlingsmånedene med pomalidomid og deretter når klinisk indisert.

Infeksjoner

Reaktivering av hepatitt B er sjelden rapportert hos pasienter som gis pomalidomid i kombinasjon med deksametason og som tidligere har vært infisert med hepatitt B-viruset (HBV). Noen av disse tilfellene har utviklet seg til akutt leversvikt og påfølgende seponering av pomalidomid. Hepatitt B-virusstatus bør fastslås før pomalidomidbehandling innledes. For pasienter som tester positivt for HBV-infeksjon anbefales konsultasjon med lege som har erfaring med behandling av hepatitt B. Det bør utvises

forsiktighet når pomalidomid brukes i kombinasjon med deksametason hos pasienter som tidligere har vært infisert med HBV, herunder pasienter som er anti-HBc-positive men HBsAg-negative. Disse pasientene bør overvåkes nøye under behandlingen med henblikk på tegn og symptomer på en aktiv HBV-infeksjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av Imnovid på andre legemidler

Pomalidomid forventes ikke å medføre klinisk relevante farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner som følge av P450-isoenzymhemming eller -induksjon eller transportørhemming når det gis samtidig med substrater for disse enzymene eller transportørene. Potensialet for slike legemiddelinteraksjoner, inkludert pomalidomids potensielle innvirkning på farmakokinetikken til kombinerte orale prevensjonsmidler, er ikke utredet klinisk (se pkt. 4.4 Teratogenitet).

Effekt av andre legemidler på Imnovid

Pomalidomid metaboliseres delvis av CYP1A2 og CYP3A4/5. Det er også et substrat for P-glykoprotein. Samtidig bruk av pomalidomid og den sterke CYP3A4/5- og P-gp-hemmeren ketokonazol, eller den sterke CYP3A4/5-induktoren karbamazepin, hadde ingen klinisk relevant effekt på pomalidomideksposeringen. Samtidig bruk av den sterke CYP1A2-hemmeren fluvoksamin og pomalidomid i nærvær av ketokonazol, økte gjennomsnittlig pomalidomideksposering med 107 % med 90 % konfidensintervall [91 % til 124 %] sammenlignet med pomalidomid pluss ketokonazol. I en annen studie utført for å evaluere virkningen av kun én CYP1A2-hemmer på metabolismeendringer, medførte samtidig bruk av kun fluvoksamin sammen med pomalidomid en økning i gjennomsnittlig pomalidomideksposering med 125 % med 90 % konfidensintervall [98 % til 157 %] sammenlignet med pomalidomid alene. Dersom sterke CYP1A2-hemmere (f.eks. ciprofloksacin, enoksacin og fluvoksamin) gis samtidig med pomalidomid, bør pomalidomiddosen reduseres med 50 %.

Deksametason

Samtidig bruk av gjentatte doser på inntil 4 mg pomalidomid sammen med 20 mg til 40 mg deksametason (en svak til moderat induktor av flere CYP-enzymmer, inkludert CYP3A) hos pasienter med myelomatose påvirket ikke farmakokinetikken til pomalidomid sammenlignet med pomalidomid gitt alene.

Deksametasons virkning på warfarin er ukjent. Det anbefales å overvåke warfarinkonsentrasjonen nøye under behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner må bruke en effektiv prevensjonsmetode. Dersom graviditet oppstår hos en kvinne som behandles med pomalidomid, må behandlingen stoppes og pasienten må henvises til en lege som er spesialisert eller erfaren innen teratologi, for utredning og rådgivning. Dersom graviditet oppstår hos en partner til en mannlig pasient som tar pomalidomid, bør den kvinnelige partneren henvises til en lege som er spesialisert eller erfaren innen teratologi for utredning og rådgivning. Pomalidomid forekommer i human sæd. Som en forholdsregel må alle mannlige pasienter som tar pomalidomid bruke kondom i hele behandlingsperioden, i perioder med avbrutt dosering og i 7 dager etter at behandlingen er avsluttet, hvis partneren er gravid eller fertil og ikke bruker prevensjon. (se pkt. 4.3 og 4.4).

Graviditet

En teratogen effekt av pomalidomid hos mennesker er forventet. Pomalidomid er kontraindisert under graviditet og hos fertile kvinner, unntatt når alle betingelser for graviditetsforebygging er oppfylt, se pkt. 4.3 og pkt. 4.4.

Amming

Det er ukjent om pomalidomid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.. Pomalidomid ble påvist i melk hos diegivende rotter etter administrering til mordyret. På grunn av faren for bivirkninger av pomalidomid hos barn som ammes, må det, tatt i betraktning legemidlets betydning for moren, tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller legemidlet skal seponeres.

Fertilitet

Pomalidomid ble funnet å ha negativ effekt på fertilitet og var teratogent hos dyr. Pomalidomid passerer placenta og ble påvist i fosterblod etter at det ble gitt til drektige kaniner. Se pkt. 5.3.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Innovid har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Fatigue (tretthet), redusert bevissthetsnivå, forvirring og svimmelhet er rapportert ved bruk av pomalidomid. Pasienter som opplever dette, skal anmodes om ikke å kjøre bil, bruke maskiner eller foreta risikofylte oppgaver mens de behandles med pomalidomid.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligst rapporterte bivirkningene i kliniske studier har vært sykdommer i blod og lymfatiske organer, inkludert anemi (45,7 %), nøydropeni (45,3 %) og trombocytopeni (27 %), generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet, inkludert fatigue (tretthet) (28,3 %), pyreksi (21 %) og perifert ødem (13 %), og infeksjøs og parasittære sykdommer, inkludert pneumoni (10,7 %). Perifer nevropati ble rapportert hos 12,3 % av pasientene, og venøse emboli- eller trombosekomplikasjoner (VTE) ble rapportert hos 3,3 % av pasientene. De vanligst rapporterte bivirkningene av grad 3 eller 4 var sykdommer i blod og lymfatiske organer, inkludert nøydropeni (41,7 %), anemi (27 %) og trombocytopeni (20,7 %), infeksjøs og parasittære sykdommer, inkludert pneumoni (9 %), og generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet, inkludert fatigue (tretthet) (4,7 %), pyreksi (3 %) og perifert ødem (1,3 %). Den vanligst rapporterte alvorlige bivirkningen var pneumoni (9,3 %). Andre rapporterte alvorlige bivirkninger inkluderte febril nøydropeni (4,0 %), nøydropeni (2,0 %), trombocytopeni (1,7 %) og VTE (1,7 %).

Det var en tendens til at bivirkninger forekom hyppigere i de første 2 behandlingssyklusene med pomalidomid.

Bivirkninger i tabellform

I randomiseringsstudien CC-4047-MM-003 ble 302 pasienter med residiverende og refraktær myelomatose eksponert for 4 mg pomalidomid gitt én gang daglig i 21 dager av hver 28-dagers syklus i kombinasjon med en ukentlig lav dose av deksametason.

Bivirkningene som ble observert hos pasienter som ble behandlet med pomalidomid pluss deksametason er oppført nedenfor i samsvar med organklassesystem og frekvens for alle bivirkninger og for bivirkninger grad 3 eller 4 .

Frekvensen av bivirkninger er de som er rapportert i gruppen med pomalidomid pluss deksametason i studie CC-4047-MM-003 (n=302) og etter markedsføring. Innenfor hvert organklassesystem og frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert i samsvar med gjeldende retningslinjer, som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$).

Organklassesytem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/frekvens	Bivirkninger grad 3-4/frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<p><u>Svært vanlige</u> Pneumoni (bakterie-, virus- og soppinfeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner)</p> <p><u>Vanlige</u> Nøytropen sepsis Bronkopneumoni Bronkitt Luftveisinfeksjon Øvre luftveisinfeksjon Nasofaryngitt Herpes zoster</p> <p><u>Ikke kjent</u> Hepatitt B-reakivering</p>	<p><u>Vanlige</u> Nøytropen sepsis Pneumoni (bakterie-, virus- og soppinfeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner) Bronkopneumoni Luftveisinfeksjon Øvre luftveisinfeksjon</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Bronkitt Herpes zoster</p> <p><u>Ikke kjent</u> Hepatitt B-reakivering</p>
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	<p><u>Mindre vanlige</u> Basalcellekarsinom Plateepitelkarsinom</p>	<p><u>Mindre vanlige</u> Basalcellekarsinom Plateepitelkarsinom</p>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<p><u>Svært vanlige</u> Nøytropeni Trombocytopeni Leukopeni Anemi</p> <p><u>Vanlige</u> Febril nøytropeni Pancytopeni*</p>	<p><u>Svært vanlige</u> Nøytropeni Trombocytopeni Anemi</p> <p><u>Vanlige</u> Febril nøytropeni Leukopeni Pancytopeni*</p>
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<p><u>Svært vanlige</u> Redusert appetitt</p> <p><u>Vanlige</u> Hyperkalemi Hyponatremi Hyperurikemi*</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Tumorlysesyndrom*</p>	<p><u>Vanlige</u> Hyperkalemi Hyponatremi Hyperurikemi*</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Redusert appetitt Tumorlysesyndrom*</p>
Psykiatriske lidelser	<p><u>Vanlige</u> Forvirringstilstand</p>	<p><u>Vanlige</u> Forvirringstilstand</p>

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/frekvens	Bivirkninger grad 3-4/frekvens
Nevrologiske sykdommer	<p><u>Vanlige</u> Redusert bevissthetsnivå Perifer sensorisk nevropati Svimmelhet Skjelving Intrakraniell blødning*</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Cerebrovaskulær hendelse*</p>	<p><u>Vanlige</u> Redusert bevissthetsnivå</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Perifer sensorisk nevropati Svimmelhet Skjelving Cerebrovaskulær hendelse* Intrakraniell blødning*</p>
Sykdommer i øre og labyrint	<p><u>Vanlige</u> Vertigo</p>	<p><u>Vanlige</u> Vertigo</p>
Karsykdommer	<p><u>Vanlige</u> Dyp venetrombose</p>	<p><u>Mindre vanlige</u> Dyp venetrombose</p>
Hjertesykdommer	<p><u>Vanlige</u> Hjertesvikt* Atrieflimmer* Hjerteinfarkt*</p>	<p><u>Vanlige</u> Hjertesvikt* Atrieflimmer*</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Hjerteinfarkt*</p>
Forstyrrelser i immunsystemet	<p><u>Vanlige</u> Angioødem* Urticaria*</p>	<p><u>Mindre vanlige</u> Angioødem* Urticaria*</p>
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<p><u>Svært vanlige</u> Dyspné Hoste</p> <p><u>Vanlige</u> Lungeemboli Epistakse* Interstitiell lungesykdom*</p>	<p><u>Vanlige</u> Dyspné</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Lungeemboli Hoste Epistakse* Interstitiell lungesykdom*</p>
Gastrointestinale sykdommer	<p><u>Svært vanlige</u> Diaré Kvalme Forstoppelse</p> <p><u>Vanlige</u> Oppkast Gastrointestinal blødning</p>	<p><u>Vanlige</u> Diaré Oppkast Forstoppelse</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Kvalme Gastrointestinal blødning</p>
Sykdommer i lever og galleveier	<p><u>Mindre vanlige</u> Hyperbilirubinemi Hepatitt*</p>	<p><u>Mindre vanlige</u> Hyperbilirubinemi</p>

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/frekvens	Bivirkninger grad 3-4/frekvens
Hud- og underhuds- sykdommer	<u>Vanlige</u> Utslett Kløe	<u>Vanlige</u> Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Svært vanlige</u> Bensmerter Muskelspasmer	<u>Vanlige</u> Bensmerter <u>Mindre vanlige</u> Muskelspasmer
Sykdommer i nyre og urinveier	<u>Vanlige</u> Nyresvikt Urinretensjon	<u>Vanlige</u> Nyresvikt <u>Mindre vanlige</u> Urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<u>Vanlige</u> Bekkensmerter	<u>Vanlige</u> Bekkensmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Svært vanlige</u> Fatigue (tretthet) Pyreksi Perifert ødem	<u>Vanlige</u> Fatigue (tretthet) Pyreksi Perifert ødem
Undersøkelser	<u>Vanlige</u> Redusert nøytrofiltall Redusert leukocytall Redusert blodplatetall Økt alaninaminotransferase Økt urinsyre i blod*	<u>Vanlige</u> Redusert nøytrofiltall Redusert leukocytall Redusert blodplatetall Økt alaninaminotransferase <u>Mindre vanlige</u> Økt urinsyre i blod*

* Identifisert fra data etter markedsføring, med frekvenser basert på data fra kliniske studier.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Teratogenitet

Pomalidomid er strukturelt beslektet med talidomid. Talidomid er et kjent humant teratogent virkestoff som forårsaker alvorlige livstruende fosterskader. Pomalidomid ble funnet å være teratogent hos både rotter og kaniner når det ble gitt i den viktigste organogeneseperioden (se pkt. 4.6 og 5.3). Dersom pomalidomid tas under graviditet, er det forventet at pomalidomid vil ha teratogen virkning hos mennesker (se pkt. 4.4).

Nøytropeni og trombocytopeni

Nøytropeni forekom hos 45,3 % av pasientene som fikk pomalidomid pluss lav dose deksametason (Pom + LD-Dex) og 19,5 % av pasientene som fikk høy dose deksametason (HD-Dex). Nøytropenien var grad 3 eller 4 hos 41,7 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex, sammenlignet med 14,8 % som fikk HD-Dex. Hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex var nøytropeni sjelden alvorlig (2,0% av

pasientene), medførte ikke behandlingsseponering, og var assosiert med behandlingsavbrudd hos 21,0 % av pasientene og med dosereduksjon hos 7,7 % av pasientene.

Febril nøyotropeni (FN) forekom hos 6,7 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og ikke hos noen av pasientene som fikk HD-Dex. Alle ble rapportert å være grad 3 eller 4. FN ble rapportert å være alvorlig hos 4,0 % av pasientene. FN var assosiert med doseavbrudd hos 3,7 % av pasientene, og med dosereduksjon hos 1,3 % av pasientene og ingen seponerte behandlingen.

Trombocytopeni forekom hos 27,0 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og 26,8 % av pasientene som fikk HD-Dex. Trombocytopenien var grad 3 eller 4 hos 20,7 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og hos 24,2 % som fikk HD-Dex. Hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex var trombocytopeni alvorlig hos 1,7 % av pasientene, medførte dosereduksjon hos 6,3 % av pasientene, doseavbrudd hos 8 % av pasientene og behandlingsseponering hos 0,7 % av pasientene (se pkt. 4.2 og 4.4).

Infeksjon

Infeksjon var den vanligste ikke-hematologiske toksisiteten, og det forekom hos 55,0 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og 48,3 % av pasientene som fikk HD-Dex. Omtrent halvparten av disse infeksjonene var grad 3 eller 4, 24,0 % hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex og 22,8 % hos pasienter som fikk HD-Dex.

Hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex var pneumoni og øvre luftveisinfeksjoner de hyppigst rapporterte infeksjonene (hos henholdsvis 10,7 % og 9,3 % av pasientene), 24,3 % av de rapporterte infeksjonene var alvorlige og fatale infeksjoner (grad 5) som forekom hos 2,7 % av de behandlede pasientene. Hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex medførte infeksjoner doseseponeering hos 2,0 % av pasientene, behandlingsavbrudd hos 14,3 % av pasientene og dosereduksjon hos 1,3 % av pasientene.

Tromboembolikomplikasjoner

Venøse emboli- eller trombosekomplikasjoner (VTE) forekom hos 3,3 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og 2,0 % av pasientene som fikk HD-Dex. Reaksjoner av grad 3 eller 4 forekom hos 1,3 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og ikke hos noen av pasientene som fikk HD-Dex. Hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex ble VTE rapportert som alvorlig hos 1,7 % av pasientene, ingen fatale reaksjoner ble rapportert i kliniske studier, og VTE var ikke assosiert med doseseponeering.

Profylakse med acetylsalisylsyre (og andre antikoagulantia hos høyrisikopasienter) var obligatorisk for alle pasienter i kliniske studier. Antikoagulasjonsbehandling (hvis ikke kontraindisert) anbefales (se pkt. 4.4).|

Perifer nevropati

Pasienter med aktiv perifer nevropati \geq grad 2 ble ekskludert fra kliniske studier. Perifer nevropati, stort sett grad 1 eller 2, forekom hos 12,3 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og 10,7 % av pasientene som fikk HD-Dex. Grad 3 eller 4 reaksjoner forekom hos 1,0 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og hos 1,3 % av pasientene som fikk HD-Dex. Hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex ble ingen reaksjoner med perifer nevropati rapportert å ha vært alvorlige i kliniske studier, og perifer nevropati medførte doseseponeering hos 0,3 % av pasientene (se pkt. 4.4).

Median tid til inntreden av nevropati var 2,1 uker, varierende fra 0,1 til 48,3 uker. Median tid til inntreden var kortere hos pasienter som fikk HD-Dex sammenlignet med Pom + LD-Dex (1,3 uker mot 2,1 uker).

Median tid til restituering var 22,4 uker hos pasienter som fikk Pom + LD-Dex og 13,6 uker hos pasienter som fikk HD-Dex. Nedre grense for 95 % KI var 5,3 uker hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex og 2,0 uker hos pasienter som fikk HD-Dex.

Blødning

Blødningsforstyrrelser er rapportert med pomalidomid, særlig hos pasienter med risikofaktorer, f.eks. samtidig bruk av legemidler som øker blødningsfaren. Blødningshendelser har omfattet epistakse, intrakraniell blødning og gastrointestinal blødning.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Pomalidomiddoser så høye som 50 mg som enkeltdose hos friske forsøkspersoner og 10 mg som gjentatte doser én gang daglig hos myelomatosepasienter er undersøkt uten rapporterte alvorlige bivirkninger relatert til overdosering. Pomalidomid ble fjernet ved hemodialyse.

Ved en eventuell overdosering anbefales støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre immunsuppressiver, ATC-kode: L04AX06

Virkningsmekanisme

Pomalidomid har direkte antimyelom-tumorcid aktivitet, immunmodulerende aktiviteter og hemmer stromacellers bidrag til tumorcellevekst ved myelomatose. Spesifikt hemmer pomalidomid proliferasjon og induserer apoptose av hematopoetiske tumorceller. I tillegg hemmer pomalidomid proliferasjon av lenalidomidresistente myelomatosecellerlinjer og virker synergistisk med deksametason på både lenalidomidfølsomme og lenalidomidresistente cellerlinjer hvor det induserer tumorcelleapoptose. Pomalidomid forsterker T-celle- og natural killer (NK)-cellemediert immunitet og hemmer produksjon av proinflammatoriske cytokiner (f.eks. TNF- α og IL-6) i monocytter. Pomalidomid hemmer også angiogenese ved å blokkere migrasjonen og adhesjonen av endotelceller.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av pomalidomid i kombinasjon med deksametason ble evaluert i en multisenter, randomisert, åpen fase III-studie (CC-4047-MM-003), hvor behandling med pomalidomid pluss lavdose deksametason (POM+LD-Dex) ble sammenlignet med behandling med bare høydose deksametason (HD-Dex) hos tidligere behandlede voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som hadde gjennomgått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og hadde fått sykdomsprogresjon ved forrige behandling. Totalt 455 pasienter ble inkludert i studien: 302 i gruppen POM+LD-Dex og 153 i gruppen HD-Dex. De fleste pasientene var menn (59 %) og hvite (79 %), median alder i den samlede populasjonen var 64 år (min, maks: 35, 87 år).

Pasientene i POM+LD-Dex-gruppen fikk 4 mg pomalidomid oralt på dag 1 til 21 av hver 28-dagers syklus. LD-Dex (40 mg) ble gitt én gang daglig på dag 1, 8, 15 og 22 av en 28-dagers syklus. I HD-Dex-gruppen ble deksametason (40 mg) gitt én gang daglig på dag 1 til 4, 9 til 12 og 17 til 20 av en 28-dagers syklus. Pasienter > 75 år startet behandlingen med 20 mg deksametason. Behandlingen fortsatte til pasienten fikk sykdomsprogresjon.

Det primære endepunktet for effekt var progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på IMWG-kriteriene (International Myeloma Working Group). For ITT-populasjonen var median PFS-tid ved en uavhengig bedømmelseskomité (Independent Review Adjudication Committee, IRAC) gjennomgang basert på IMWG-kriteriene 15,7 uker (95 % KI: 13,0; 20,1) i Pom + LD-Dex-gruppen, og estimert 26-ukers

hendelsesfri overlevelsesgrad var 35,99 % (\pm 3,46 %). I HD-Dex-gruppen var median PFS-tid 8,0 uker (95 % KI: 7,0; 9,0), og estimert 26-ukers hendelsesfri overlevelsesgrad var 12,15 % (\pm 3,63 %).

Progresjonsfri overlevelse ble evaluert i flere relevante undergrupper: kjønn, rase, ECOG-funksjonsstatus, stratifiseringsfaktorer (alder, sykdomspopulasjon, tidligere antimyelombehandlinger [2, > 2]), utvalgte parametre for prognostisk signifikans (baseline beta-2 mikroglobulinnivå, baseline albuminnivå, baseline nedsatt nyrefunksjon og cytogenetisk risiko) og eksponering og refraktæritet overfor tidligere antimyelombehandlinger. Uavhengig av evaluert undergruppe samsvarte PFS generelt sett med det som ble observert hos ITT-populasjonen for begge behandlingsgrupper.

Progresjonsfri overlevelse er oppsummert i tabell 1 for ITT-populasjonen. Kaplan-Meier-kurve for PFS i ITT-populasjonen er vist i figur 1.

Tabell 1: Progresjonsfri overlevelsestid ved IRAC-gjennomgang basert på IMWG-kriteriene (stratifisert log-ranktest) (ITT-populasjon)

	POM+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
Progresjonsfri overlevelse (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Sensurert, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Progrediert/Død, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Progresjonsfri overlevelsestid (uker)		
Median ^a	15,7	8,0
Tosidig 95 % KI ^b	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Risikoforhold (POM+LD-Dex:HD-Dex) tosiktig 95 % KI ^c	0,45 [0,35; 0,59]	
Log-ranktest tosiktig p-verdi ^d	< 0,001	

Merk: KI=konfidensintervall, IRAC=Independent Review Adjudication Committee (uavhengig bedømmelseskomité), NE = ikke estimerbar.

^a Median er basert på Kaplan-Meier-estimat.

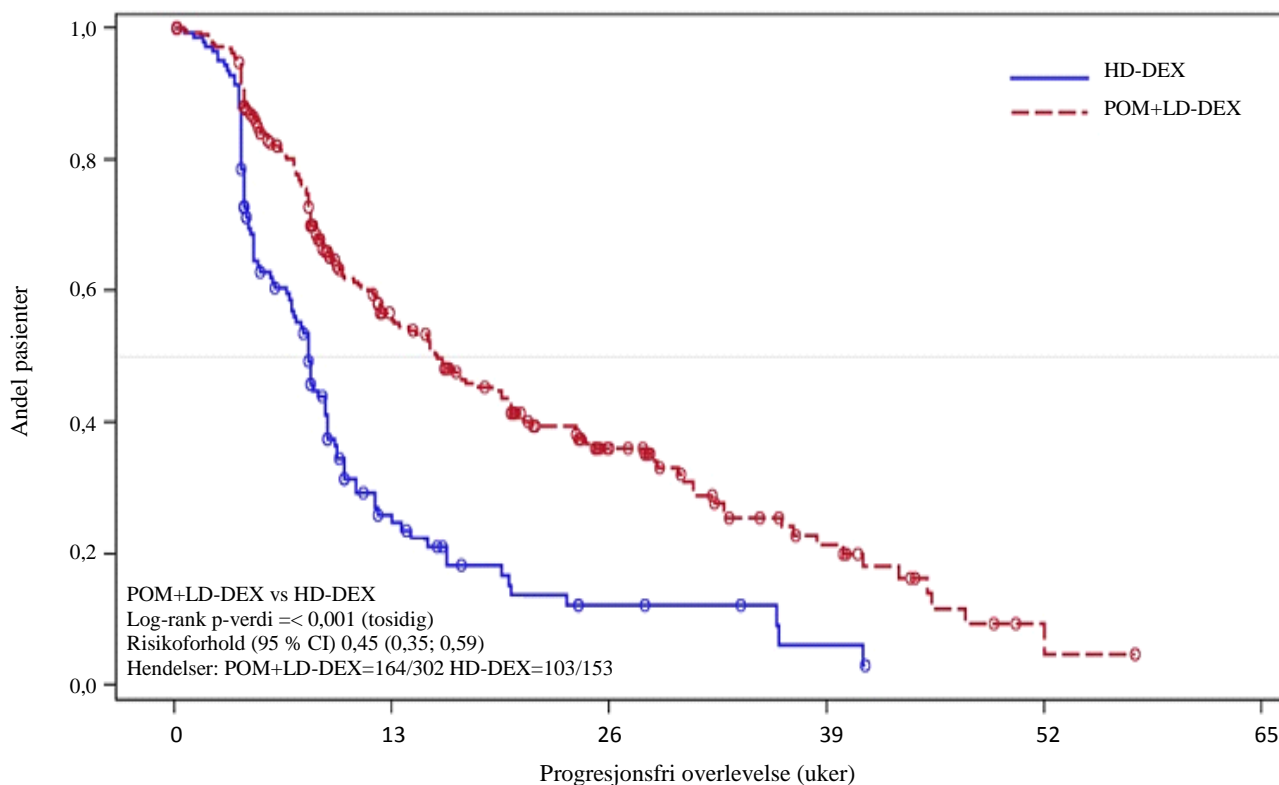
^b 95 % konfidensintervall for median progresjonsfri overlevelsestid.

^c Basert på Coxs proporsjonale risikomodell for sammenligning av risikofunksjoner assosiert med behandlingsgrupper, stratifisert etter alder (\leq 75 vs $>$ 75), sykdomspopulasjon (refraktær overfor både lenalidomid og bortezomib vs ikke refraktær overfor begge legemidler) og tidligere antall antimyelombehandlinger (=2 vs $>$ 2).

^d P-verdien er basert på en stratifisert log-ranktest med samme stratifiseringsfaktorer som i Cox-modellen ovenfor.

Data-cutoff: 07. sep. 2012

Figur 1: Progresjonsfri overlevelse basert på IRAC-gjennomgang av respons ved IMWG-kriteriene (stratifisert log-ranktest) (ITT-populasjon)



Data-cutoff: 07. sep. 2012

Totaloverlevelse (OS) var studiens viktigste sekundære endepunkt. Totalt 226 (74,8 %) av Pom + LD-Dex-pasientene og 95 (62,1 %) av HD-Dex-pasientene var i live ved data-cutoff (07. sep. 2012). Median OS-tid fra Kaplan-Meier-estimer er ikke nådd for Pom + LD-Dex-gruppen, men forventes å være minst 48 uker, som er nedre grense for 95 % KI. Median OS-tid for HD-Dex-gruppen var 34 uker (95 % KI: 23,4; 39,9). 1-års hendelsesfri andel var 52,6 % ($\pm 5,72$ %) for Pom + LD-Dex-gruppen og 28,4 % ($\pm 7,51$ %) for HD-Dex-gruppen. Forskjellen i OS mellom de to behandlingsgruppene var statistisk signifikant ($p < 0,001$).

Totaloverlevelse er oppsummert i tabell 2 for ITT-populasjonen. Kaplan-Meier-kurve for OS i ITT-populasjonen er vist i figur 2.

Basert på resultatene for både PFS- og OS-endepunkter har dataovervåkingskomiteen nedsatt for denne studien anbefalt at studien fullføres og pasientene i HD-Dex-gruppen overføres til Pom + LD-Dex-gruppen.

Tabell 2: Totaloverlevelse: ITT-populasjon

	Statistikk	POM+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Sensurert	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Død	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Overlevelsestid (uker)	Median ^a	NE	34,0
	Tosidig 95 % KI ^b	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Risikoforhold (POM+LD-Dex:HD-Dex) [Tosidig 95 % KI ^c]		0,53[0,37; 0,74]	
Log-ranktest tosidig p-verdi ^d		< 0,001	

Merk: KI=konfidensintervall, NE = ikke estimerbar.

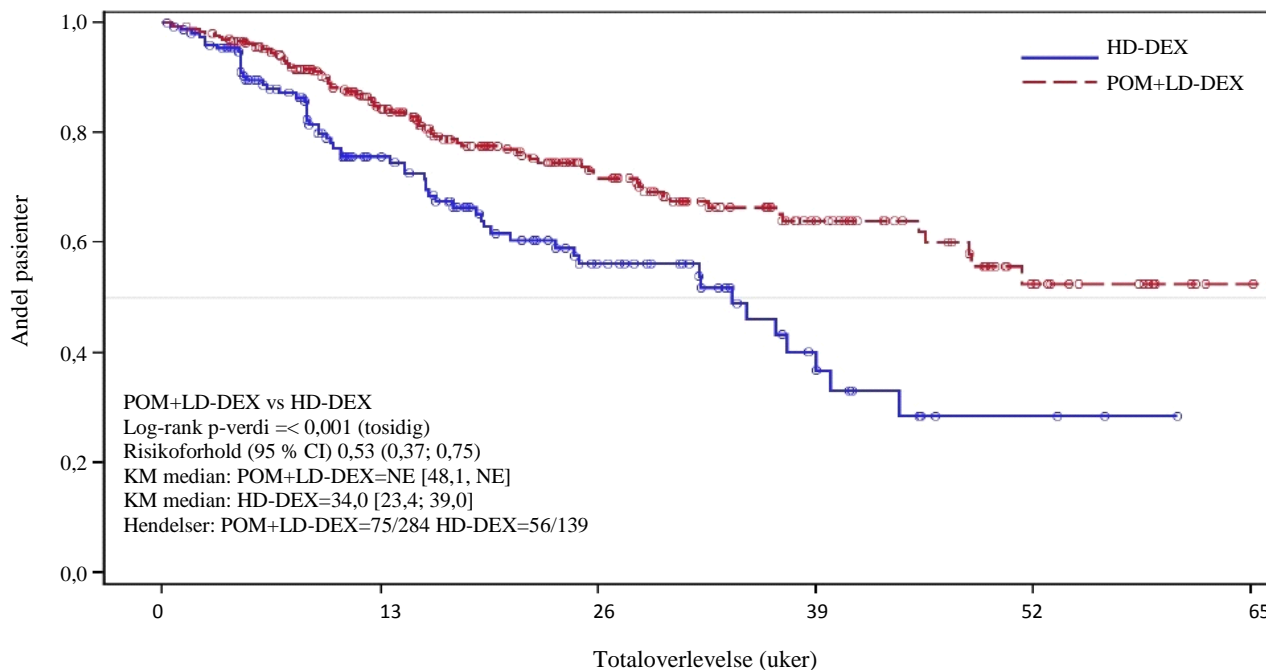
^a Median er basert på Kaplan-Meier-estimat.

^b 95 % konfidensintervall for median total overlevelsestid.

^c Basert på Coxs proporsjonale risikomodell for sammenligning av risikofunksjoner assosiert med behandlingsgrupper.

^d P-verdien er basert på en ustratifisert log-ranktest.

Data-cutoff: 07. sep. 2012

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse (ITT-populasjon)

Data-cutoff: 07. sep. 2012

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Imnovid i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved myelomatose (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Pomalidomid absorberes med maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) etter 2 til 3 timer, og minst 73 % absorberes etter administrasjon av en oral enkeltdose. Systemisk eksponering (AUC) for pomalidomid øker på en nærmest lineær og doseproporsjonal måte. Akkumulasjon er minimal eller ikke observert. Etter gjentatt dosering har pomalidomid en akkumulasjonsgrad på 27 til 31 % i AUC.

Administrasjon sammen med et fett- og kaloririk måltid reduserer absorpsjonshastigheten, reduserer gjennomsnittlig C_{max} i plasma med ca. 27 %, men har minimal effekt på samlet absorpsjonsgrad med 8 % reduksjon i gjennomsnittlig AUC. Derfor kan pomalidomid gis uavhengig av matinntak.

Distribusjon

Pomalidomid har et tilsynelatende distribusjonsvolum (V_d/F) mellom 62 og 138 liter ved steady state. Pomalidomid distribueres i sæd hos friske forsøkspersoner i en konsentrasjon på ca. 67 % av plasmanivået 4 timer etter dosering (ca. T_{max}) etter 4 dager med dosering med 2 mg én gang daglig. *In vitro*-binding av pomalidomidenantiomere til proteiner i humant plasma varierer fra 12 % til 44 % og er ikke konsentrasjonsavhengig.

Biotransformasjon

Pomalidomid er den dominerende sirkulerende komponenten (ca. 70 % av radioaktiviteten i plasma) *in vivo* hos friske forsøkspersoner som fikk en oral enkeltdose med [^{14}C]-pomalidomid (2 mg). Ingen metabolitter forekom med > 10 % i forhold til modersubstans eller total radioaktivitet i plasma.

Hovedmetabolismeveien for utskilt radioaktivitet er hydroksylering med påfølgende glukuronidering, eller hydrolyse. *In vitro* ble CYP1A2 og CYP3A4 identifisert som de primære enzymene involvert i CYP-mediert hydroksylering av pomalidomid, med et lite tilleggsbidrag fra CYP2C19 og CYP2D6. Pomalidomid er også et substrat for P-glykoprotein *in vitro*. Administrasjon av pomalidomid sammen med den sterke CYP3A4/5- og P-gp-hemmeren ketokonazol eller den sterke CYP3A4/5-induktoren karbamazepin, hadde ingen klinisk relevant effekt på pomalidomideksponeringen. Administrasjon av den sterke CYP1A2-hemmeren fluvoksamin sammen med pomalidomid i nærvær av ketokonazol, økte gjennomsnittlig pomalidomideksponering med 107 % med 90 % konfidensintervall [91 % til 124 %] sammenlignet med pomalidomid pluss ketokonazol. I en annen studie utført for å evaluere virkningen av kun én CYP1A2-hemmer på metabolismeendringer, medførte samtidig bruk av kun fluvoksamin sammen med pomalidomid en økning i gjennomsnittlig pomalidomideksponering med 125 % med 90 % konfidensintervall [98 % til 157 %] sammenlignet med pomalidomid alene. Dersom sterke CYP1A2-hemmere (f.eks. ciprofloksacin, enoksacin og fluvoksamin) administreres sammen med pomalidomid, bør pomalidomiddosen reduseres til 50 %. Administrasjon av pomalidomid hos røykere, når det er kjent at tobakksrøyking inducerer CYP1A2-isoformen, hadde ingen klinisk relevant effekt på pomalidomideksponering sammenlignet med tilsvarende pomalidomideksponering hos ikke-røykere.

Basert på *in vitro*-data er pomalidomid ikke en hemmer eller induktor av cytokrom P-450-isoenzymer og hemmer ikke noen av legemiddeltransportørene som ble undersøkt. Klinisk relevante legemiddelinteraksjoner forventes ikke når pomalidomid administreres sammen med substrater for disse metabolismeveiene.

Eliminasjon

Pomalidomid elimineres med en median plasmahalveringstid på ca. 9,5 timer hos friske forsøkspersoner og ca. 7,5 timer hos pasienter med myelomatose. Pomalidomid har en gjennomsnittlig totalclearance (CL/F) på ca. 7-10 liter/time.

Etter en oral enkeltdose av [^{14}C]-pomalidomid (2 mg) gitt til friske forsøkspersoner, ble ca. 73 % og 15 % av den radioaktive dosen eliminert i henholdsvis urin og fæces, med ca. 2 % og 8 % av dosert radiokarbon eliminert som pomalidomid i urin og fæces.

Pomalidomid metaboliseres i høy grad før utskillelse og de resulterende metabolittene elimineres hovedsakelig i urin. De tre hovedmetabolittene i urin (dannet ved hydrolyse eller hydroksylering med påfølgende glukuronidering) utgjør hver ca. 23 %, 17 % og 12 % av dosen i urin.

CYP-avhengige metabolitter utgjør ca. 43 % av total utskilt radioaktivitet, mens ikke-CYP-avhengige hydrolytiske metabolitter utgjør 25 %, og utskillelse av uendret pomalidomid utgjør 10 % (2 % i urin og 8 % i fæces).

Farmakokinetiske populasjonsanalyser

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser med en to-kompartimentmodell, hadde friske forsøkspersoner og MM-pasienter sammenlignbar tilsynelatende clearance (CL/F) og tilsynelatende sentralt distribusjonsvolum (V_2/F). I perifert vev ble pomalidomid fortrinnsvis tatt opp i tumorer med tilsynelatende perifer distribusjonsclearance (Q/F) og tilsynelatende perifer distribusjonsvolum (V_3/F) som var henholdsvis 3,7 ganger og 8 ganger høyere enn hos friske forsøkspersoner.

Pediatrisk populasjon

Det foreligger ingen data vedrørende administrasjon av pomalidomid til barn eller ungdom (< 18 år).

Eldre personer

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser av friske forsøkspersoner og pasienter med myelomatose ble det observert at alder (19–83 år) ikke har noen signifikant virkning på oral clearance av pomalidomid. I kliniske studier var dosejustering ikke nødvendig hos eldre (> 65 år) pasienter eksponert for pomalidomid. Se pkt. 4.2.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske populasjonsanalyser viste at pomalidomids farmakokinetiske parametre ikke var vesentlig endret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (definert ved kreatininclearance eller estimert glomerulusfiltrasjonshastighet [eGFR]) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (CrCl \geq 60 ml/minutt). Gjennomsnittlig normalisert AUC pomalidomideksponering var 98,2 % med 90 % konfidensintervall [77,4 % til 120,6 %] hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR \geq 30 til \leq 45ml/minutt/1,73 m²) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Gjennomsnittlig normalisert AUC pomalidomideksponering var 100,2 % med 90 % konfidensintervall [79,7 % til 127,0 %] hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon uten dialysebehov (CrCl < 30 eller eGFR < 30 ml/minutt/1,73 m²) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Gjennomsnittlig normalisert AUC pomalidomideksponering var økt med 35,8 % med 90 % CI [7,5 % til 70,0 %] hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon og dialysebehov (CrCl < 30 ml/minutt og dialysebehov) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. De gjennomsnittlige endringene i pomalidomideksponering i hver av gruppene med nedsatt nyrefunksjon, er ikke av et slikt omfang at det er påkrevd med dosejusteringer.

Nedsatt leverfunksjon

De farmakokinetiske parametrene ble moderat endret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (i henhold til Child-Pugh-klassifiseringen) sammenlignet med friske forsøkspersoner. Gjennomsnittlig pomalidomideksponering økte med 51 % med 90 % konfidensintervall [9 % til 110 %] hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Gjennomsnittlig pomalidomideksponering økte med 58 % med 90 % konfidensintervall [13 % til 119 %] hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Gjennomsnittlig pomalidomideksponering økte med 72 % med 90 % konfidensintervall [24 % til 138 %] hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. De gjennomsnittlige økningene i pomalidomideksponering i hver av gruppene med nedsatt leverfunksjon, er ikke av et slikt omfang at det er påkrevd med justeringer i hyppighet eller dose (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetstester ved gjentatt dosering

Hos rotter ble kronisk administrasjon av pomalidomid i doser på 50, 250 og 1000 mg/kg/døgn i 6 måneder godt tolerert. Det ble ikke registrert bivirkninger ved inntil 1000 mg/kg/døgn (175 ganger eksponeringen ved 4 mg klinisk dose).

Hos aper ble pomalidomid undersøkt i studier med gjentatt dosering av inntil 9 måneders varighet. I disse studiene viste aper større følsomhet for pomalidomideffekter enn rotter. Primær toksisitet observert hos aper var assosiert med det hematopoetiske/lymforetikulære system. I 9-månedersstudien med aper og doser på 0,05, 0,1 og 1 mg/kg/døgn, ble morbiditet og tidlig eutanasi observert hos 6 dyr ved dosen 1 mg/kg/døgn, og dette kunne tilskrives immunsuppressive effekter (stafylokokkinfeksjon, redusert antall perifere blodlymfocytter, kronisk inflammasjon i tykktarmen, histologisk

lymfoidmangel og benmargshypocellularitet) ved høy pomalidomideksponering (15 ganger eksponeringen ved 4 mg klinisk dose). Disse immunosuppressive effektene medførte tidlig eutanasi hos 4 aper som følge av dårlig helsetilstand (veldig avføring, manglende appetitt, redusert fødeinntak og vekttap). Histopatologisk vurdering av disse dyrene viste kronisk inflammasjon i tykktarmen og villøs atrofi i tynntarmen. Stafylokokkinfeksjon ble observert hos 4 aper, 3 av disse dyrene responderte på antibiotikabehandling og 1 døde uten behandling. I tillegg medførte funn forenlige med akutt myelogen leukemi eutanasi hos 1 ape, og kliniske observasjoner og klinisk patologi og/eller benmargsforandringer observert hos dette dyret var forenlige med immunosuppresjon. Minimal eller lett gallegangsproliferasjon med assosierte økninger i ALP og GGT ble også observert ved 1 mg/kg/døgn. Evaluering av dyr i rekonvalesens indikerte at alle behandlingsrelaterte funn var reversible etter 8 uker med doseringsopphør, unntatt proliferasjon av intrahepatiske galleganger observert hos 1 dyr i gruppen med 1 mg/kg/døgn. Høyeste nivå uten observerte bivirkninger (NOAEL) var 0,1 mg/kg/døgn (0,5 ganger eksponeringen ved 4 mg klinisk dose).

Gentoksistet/karsinogenitet

Pomalidomid var ikke mutagent i mutasjonstester med bakterier og mammalske celler, og induerte ikke kromosomavvik i humane perifere blodlymfocytter eller mikronukleidannelse i polykromatiske erythrocytter i benmarg hos rotter gitt doser inntil 2000 mg/kg/døgn. Karsinogenitetsstudier har ikke blitt utført.

Fertilitet og tidlig embryoutvikling

I en studie av fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotter ble pomalidomid gitt til hanner og hunner i doser på 25, 250 og 1000 mg/kg/døgn. Uterusundersøkelse på drektighetsdag 13 viste redusert gjennomsnittlig antall levedyktige embryo og økt postimplantasjonstap ved alle dosenivåer. Derfor var NOAEL for de observerte effektene < 25 mg/kg/døgn (AUC_{24t} var 39960 ng•time/ml (nanogram•time/milliliter) ved denne laveste undersøkte dosen, og eksponeringen var 99 ganger høyere enn ved 4 mg klinisk dose). Når behandlede hanner i denne studien ble parett med ubehandlede hunner, var alle uterusparametre sammenlignbare med de i kontrollgruppen. Basert på disse resultatene kunne de observerte effektene tilskrives behandling av hunner.

Embryoføtal utvikling

Pomalidomid ble funnet å være teratogent hos både rotter og kaniner når det ble gitt i den viktigste organogeneseperioden. I studien av embryoføtal utviklingstoksisitet hos rotter ble det observert misdannelser med fravær av urinblære, fravær av tyreoida og sammenvoksninger og feilstillinger i lumbale og bryst- og ryggvirvelelementer (sentrale og/eller nevrøle buer) ved alle dosenivåer (25, 250 og 1000 mg/kg/døgn).

Det ble ikke observert maternal toksisitet i denne studien. Derfor var maternal NOAEL 1000 mg/kg/døgn, og NOAEL for utviklingstoksisitet var < 25 mg/kg/døgn (AUC_{24t} var 34340 ng•time/ml på drektighetsdag 17 ved denne laveste undersøkte dosen, og eksponeringen var 85 ganger høyere enn ved 4 mg klinisk dose). Hos kaniner ga pomalidomid ved doser fra 10 til 250 mg/kg embryoføtale misdannelser. Økt forekomst av hjerteavvik ble sett ved alle doser, med signifikant økning ved 250 mg/kg/døgn. Ved 100 og 250 mg/kg/døgn var det en liten økning i postimplantasjonstap og en liten reduksjon i fostervekt. Ved 250 mg/kg/døgn var det føtale misdannelser som avvik i lemmer (bøyde og/eller roterte for- og/eller baklemmer, ikke festede eller manglende tær) og assosierte skjelettmisdannelser (ikke ossifisert metakarpal, feilstillinger i tåledd og metakarpal, manglende tær, ikke ossifiserte tåledd og kort, ikke ossifisert eller bøyd tibia), moderat utvidelse av lateralventrikkelen i hjernen, unormal plassering av høyre nøkkelbeinsarterie, fravær av lungenes intermediærapp, lavt plassert nyre, levermorfologiforandringer, ufullstendig eller ikke ossifisert bekken, økt gjennomsnittlig antall overtallige torakale ribben og redusert gjennomsnittlig antall ossifiserte fotrotsben. Lett redusert maternal vektøkning, signifikant reduksjon i triglyserider og signifikant redusert absolutt og relativ miltvekt ble observert ved 100 og 250 mg/kg/døgn. Maternal NOAEL var 10 mg/kg/døgn og utviklings-NOAEL var < 10 mg/kg/døgn (AUC_{24t} var 418 ng•time/ml på drektighetsdag 19 ved denne laveste undersøkte dosen, som tilsvarer eksponeringen ved 4 mg klinisk dose).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold:

Mannitol
Pregelatinisert stivelse
Natriumstearylfumarat

Kapselskall:

3 mg kapselskall inneholder gelatin, titandioksid (E171), indigotin (E132), gult jernoksid (E172) og hvit trykkfarge.

Trykkfarge:

3 mg kapselskall inneholder: hvit trykkfarge - skjellakk, titandioksid (E171), simetikon, propylenglykol (E1520) og ammoniumhydroksid (E527).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kapslene er pakket i blisterpakninger av polyvinylklorid (PVC)/ polyklortrifluoretylen (PCTFE) med aluminiumsfolie for gjennomtrykking.

Pakningsstørrelse med 21 kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kapslene skal ikke åpnes eller knuses. Dersom pulver fra pomalidomid kommer i kontakt med huden, skal huden omgående vaskes grundig med såpe og vann. Dersom pomalidomid kommer i kontakt med slimhinner, skylles disse omgående med vann.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Ubrukt legemiddel må leveres i retur til apoteket ved behandlingsslutt.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/850/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05. august 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imnovid 4 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 4 mg pomalidomid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

Imnovid 4 mg hard kapsel: Mørkeblå, opak topp og blå, opak bunn, med "POML 4 mg" i hvitt trykk, størrelse 2, hard gelatinkapsel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Imnovid i kombinasjon med deksametason er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må startes og overvåkes av en lege som har erfaring med behandling av myelomatose.

Dosering

Anbefalt startdose av Imnovid er 4 mg én gang daglig tatt oralt på dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser. Anbefalt dose deksametason er 40 mg oralt én gang daglig på dagene 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers behandlingssyklus.

Doseringen fortsettes eller modifiseres på grunnlag av kliniske resultater og laboratorieresultater.

Behandling skal seponeres ved sykdomsprogresjon.

Doseendring eller -avbrudd for pomalidomid

Instrukser for doseavbrudd og -reduksjon for pomalidomid relatert til hematologiske bivirkninger er beskrevet i tabellen nedenfor:

- *Instruks for doseendring for pomalidomid*

Toksisitet	Doseendring
Nøytropeni	
<ul style="list-style-type: none"> • ANC* < 0,5 x 10⁹/l eller febril nøytropeni (feber ≥ 38,5°C og ANC < 1 x 10⁹/l) 	Avbryt behandlingen med pomalidomid, følg CBC** ukentlig.
<ul style="list-style-type: none"> • ANC stiger igjen til ≥ 1 x 10⁹/l 	Gjenoppta behandlingen med pomalidomid med 3 mg daglig.
<ul style="list-style-type: none"> • For hvert etterfølgende fall < 0,5 x 10⁹/l 	Avbryt behandlingen med pomalidomid
<ul style="list-style-type: none"> • ANC stiger igjen til ≥ 1 x 10⁹/l 	Gjenoppta behandlingen med pomalidomid med 1 mg mindre enn forrige dose.
Trombocytopeni	
<ul style="list-style-type: none"> • Blodplattetall < 25 x 10⁹/l 	Avbryt behandlingen med pomalidomid, følg CBC** ukentlig
<ul style="list-style-type: none"> • Blodplattetall stiger igjen til ≥ 50 x 10⁹/l 	Gjenoppta behandlingen med pomalidomid med 3 mg daglig
<ul style="list-style-type: none"> • For hvert etterfølgende fall < 25 x 10⁹/l 	Avbryt behandlingen med pomalidomid
<ul style="list-style-type: none"> • Blodplattetall stiger igjen til ≥ 50 x 10⁹/l 	Gjenoppta behandlingen med pomalidomid med 1 mg mindre enn forrige dose

*ANC – Absolutt nøytrofittall, **CBC – full blodtelling

For å starte en ny syklus med pomalidomid, må nøytrofittallet være ≥ 1 x 10⁹/l og blodplattetallet må være ≥ 50 x 10⁹/l.

Ved nøytropeni bør legen vurdere å bruke vekstfaktorer.

For andre bivirkninger grad 3 eller 4 som anses å være relaterte til pomalidomid, skal behandlingen avbrytes og startes igjen med 1 mg mindre enn forrige dose etter at en bivirkning etter legens vurdering er redusert til ≤ grad 2.

Dersom bivirkninger oppstår etter dosereduksjon til 1 mg, skal legemidlet seponeres.

Avbrudd eller seponering av pomalidomidbehandling bør vurderes ved hudutslett av grad 2-3. Pomalidomid må seponeres permanent ved angioødem, utslett grad 4, eksfoliativt eller bulløst utslett, og bør ikke gjenopptas etter seponering som skyldes disse bivirkningene.

Dersom sterke CYP1A2-hemmere (f.eks. ciprofloksacin, enoksacin og fluvoksamin) gis samtidig med pomalidomid, bør pomalidomiddosen reduseres med 50 %.

- *Instruks for doseendring for deksametason*

Toksisitet	Doseendring
Dyspepsi = grad 1-2	Behold dosen og behandle med histamin (H ₂)-blokkere eller tilsvarende. Reduser med ett dosenivå dersom symptomene vedvarer.
Dyspepsi ≥ grad 3	Avbryt doseringen til symptomene er under kontroll. Legg til H ₂ -blokker eller tilsvarende og reduser ett dosenivå når doseringen startes igjen.
Ødem ≥ grad 3	Bruk diuretika etter behov og reduser dosen med ett dosenivå.

Toksisitet	Doseendring
Forvirring eller stemningsleieendring \geq grad 2	Avbryt doseringen til symptomene opphører. Når doseringen startes igjen reduseres dosen med ett dosenivå.
Muskelsvakhet \geq grad 2	Avbryt doseringen til muskelsvakhet \leq grad 1. Start igjen med en dose redusert med ett nivå.
Hyperglykemi \geq grad 3	Reduser dosen med ett dosenivå. Behandle med insulin eller orale hypoglykemiske midler etter behov.
Akutt pankreatitt	Seponer pasientens deksametasonbehandling.
Andre deksametasonrelaterte bivirkninger \geq grad 3	Stopp deksametasondoseringen til bivirkningen avtar til \leq grad 2. Gjenoppta med en dose redusert med ett nivå.

Dosereduksjonsnivåer for deksametason:

Dosereduksjonsnivå (\leq 75 år): Startdose 40 mg, dosenivå -1 20 mg, dosenivå -2 10 mg på dag 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers behandlingssyklus.

Dosereduksjonsnivå ($>$ 75 år): Startdose 20 mg, dosenivå -1 12 mg, dosenivå-2 8 mg på dag 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers behandlingssyklus.

Dersom bedring fra toksisitet vedvarer i mer enn 14 dager, vil deksametasondosen bli redusert med ett dosenivå.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Imnovid hos barn i alderen 0–17 år ved indikasjonen myelomatose.

Eldre personer

Dosejustering er ikke nødvendig for pomalidomid. Hos pasienter $>$ 75 år er startdose av deksametason 20 mg én gang daglig på dagene 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers behandlingssyklus.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke påkrevd med dosejustering av pomalidomid for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. På hemodialysedager skal pasientene ta pomalidomiddosen etter hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med serumtotalbilirubin $>$ 2,0 mg/dl ble ekskludert fra kliniske studier. Nedsatt leverfunksjon har en lav effekt på farmakokinetikken til pomalidomid (se pkt. 5.2). Ingen justering av startdosen av pomalidomid er påkrevd hos pasienter med nedsatt leverfunksjon i henhold til Child-Pugh-klassifiseringen. Pasienter med nedsatt leverfunksjon skal imidlertid overvåkes nøye for bivirkninger, og reduksjon eller seponering av pomalidomiddosen skal iverksettes ved behov.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Imnovid bør tas på samme tid hver dag. Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges (se pkt. 6.6). Dette legemidlet skal svelges helt, helst med vann, med eller uten mat. Dersom pasienten glemmer å ta en dose med Imnovid en dag, skal pasienten ta vanlig forskrevet dose som planlagt neste dag. Pasienten skal ikke justere dosen som erstatning for en glemt dose dagen før.

Det anbefales å trykke kun på den ene enden av kapselen for å ta den ut av blisterpakningen. Dermed reduseres risikoen for at kapselen deformeres eller ødelegges.

4.3 Kontraindikasjoner

- Graviditet.

- Fertile kvinner, med mindre alle betingelser i det graviditetsforebyggende programmet er oppfylt (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Mannlige pasienter som ikke er i stand til å følge eller etterleve de påkrevde prevensjonstiltakene (se pkt. 4.4).
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Teratogenitet

Pomalidomid må ikke tas under graviditet, da det forventes en teratogen virkning. Pomalidomid er strukturelt beslektet med talidomid. Talidomid er et kjent humant teratogent virkestoff som forårsaker alvorlige livstruende fosterskader. Pomalidomid ble funnet å være teratogent hos både rotter og kaniner når det ble gitt i den viktigste organogeneseperioden (se pkt. 5.3).

Betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet må oppfylles for alle pasienter, med mindre det foreligger pålitelige bevis for at pasienten ikke er fertil.

Kriterier for kvinner som ikke er fertile

En kvinnelig pasient eller en kvinnelig partner til en mannlig pasient anses å ikke være fertil hvis hun oppfyller minst ett av kriteriene nedenfor:

- Alder ≥ 50 år og naturlig amenoré i ≥ 1 år*
- Prematur ovariesvikt bekreftet av en spesialist i gynekologi
- Tidligere bilateral salpingo-ooforektomi eller hysterektomi
- Genotype XY, Turners-syndrom, uterusagenesi.

*Amenore etter kreftbehandling eller under amming utelukker ikke fertilitet.

Rettledning

For fertile kvinner er pomalidomid kontraindisert med mindre alle følgende betingelser er oppfylte:

- Hun forstår den forventede teratogene risikoen for det ufødte barnet
- Hun forstår nødvendigheten av effektiv prevensjon, uten avbrudd, 4 uker før behandlingen startes, i hele behandlingsperioden og 4 uker etter at behandlingen er avsluttet
- Selv om en fertil kvinne har amenoré, må hun følge alle rådene om effektiv prevensjon
- Hun skal være i stand til å bruke de effektive prevensjonsmetodene
- Hun er informert om og forstår de mulige konsekvensene av graviditet og nødvendigheten av å konsultere lege raskt dersom det foreligger risiko for graviditet
- Hun forstår nødvendigheten av å starte med behandlingen så snart pomalidomid er utlevert etter at en negativ graviditetstest er utført
- Hun forstår nødvendigheten av, og samtykker i å få utført graviditetstester hver 4. uke, unntatt i tilfeller med bekreftet eggledersterilisering
- Hun bekrefter at hun forstår risikoene og de nødvendige forsiktighetsreglene som er forbundet med bruken av pomalidomid.

Den som forskriver legemidlet må sikre at følgende betingelser gjelder for fertile kvinner:

- Pasienten oppfyller betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet, "Pregnancy Prevention Programme", som også innebærer at hun har en adekvat forståelse av forholdsreglene.
- Pasienten har bekreftet de ovenfor nevnte betingelsene.

For mannlige pasienter som tar pomalidomid har farmakokinetikkdata vist at pomalidomid forekommer i human sæd. Som en forholdsregel må alle mannlige pasienter som tar pomalidomid oppfylle følgende betingelser:

- Han forstår den forventede teratogene risikoen dersom vedkommende er involvert i seksuell aktivitet med en gravid eller fertil kvinne
- Han forstår nødvendigheten av å bruke kondom hvis han er involvert i seksuell aktivitet med en gravid eller fertil kvinne som ikke bruker effektiv prevensjon, under behandling og i 7 dager etter doseavbrudd og/eller behandlingen er avsluttet. Vasektomerte menn skal bruke

kondom dersom de er involvert i seksuell aktivitet med en gravid kvinne eller en fertil kvinne da seminalvæske også kan inneholde pomalidomid i fravær av sædceller.

- Han forstår at dersom hans kvinnelige partner blir gravid mens han tar pomalidomid eller innen 7 dager etter at han har sluttet å ta pomalidomid, skal han informere sin behandlende lege omgående, og at det anbefales å henvise den kvinnelige partneren til en lege som er spesialisert eller erfaren innen teratologi for utredning og rådgivning.

Prevensjon

Fertile kvinner må bruke en effektiv prevensjonsmetode i 4 uker før behandlingen startes, under behandlingen og i inntil 4 uker etter at behandlingen med pomalidomid er avsluttet, selv om doseringen avbrytes, med mindre pasienten forplikter seg til absolutt og kontinuerlig avholdenhet, bekreftet på månedlig basis. Dersom det ikke er dokumentert effektiv prevensjon, må pasienten henvises til relevant opplært helsepersonell for råd om prevensjon, slik at effektiv prevensjon kan initieres.

Følgende kan anses å være eksempler på egnede prevensjonsmetoder:

- Implantat
- Livmorinnlegg som avgir levonorgestrel
- Medroksyprogesteronacetat-depot
- Eggledersterilisering
- Seksuelt samleie kun med vasektomert mannlig partner; vasektomi må være bekreftet ved to negative sædanalyser
- P-piller med kun ovulasjonshemmende progesteron (dvs. desogestrel)

På grunn av den økte risikoen for venøs tromboembolisme hos pasienter med myelomatose som tar pomalidomid og deksametason, anbefales ikke kombinasjons-p-piller (se også pkt. 4.5). Dersom en pasient allerede bruker kombinasjons-p-piller, bør pasienten skifte til en av de effektive metodene som er angitt ovenfor. Risikoen for venøs tromboembolisme vedvarer i 4 – 6 uker etter seponering av kombinasjons-p-piller. Effekt av prevensjonssteroider kan bli redusert ved samtidig behandling med deksametason (se pkt. 4.5).

Implantater og livmorinnlegg som avgir levonorgestrel, er assosiert med en økt risiko for infeksjon på innføringstidspunktet og for uregelmessige vaginale blødninger. Det bør vurderes å bruke antibiotika profylaktisk, særlig hos pasienter med nøytropeni.

Innsetting av livmorinnlegg som avgir kobber, anbefales ikke på grunn av en mulig risiko for infeksjon på innføringstidspunktet og menstruelt blodtap som kan være risikabelt for pasienter med alvorlig nøytropeni eller alvorlig trombocytopeni.

Graviditetstester

I samsvar med lokal praksis må det utføres medisinsk overvåkede graviditetstester med en minimum følsomhet på 25 mIE/ml hos fertile kvinner, i henhold til det som er skissert nedenfor. Dette kravet inkluderer fertile kvinner som praktiserer absolutt og kontinuerlig avholdenhet. Ideelt sett skal graviditetstest, utstedelsen av en resept og utlevering skje på samme dag. Utleveringen av pomalidomid til fertile kvinner bør skje innen 7 dager etter forskrivningen.

Før behandling startes

Det må utføres en medisinsk overvåket graviditetstest under konsultasjonen når pomalidomid forskrives, eller i løpet av de 3 siste dager før besøket hos legen som forskriver legemidlet, etter at pasienten har brukt effektiv prevensjon i minst 4 uker. Testen skal sikre at pasienten ikke er gravid når hun starter behandlingen med pomalidomid.

Oppfølging og avslutning av behandlingen

En medisinsk overvåket graviditetstest må gjentas hver 4. uke, til og med 4 uker etter endt behandling, unntatt i tilfeller med bekreftet eggledersterilisering. Disse graviditetstestene bør utføres den dagen legemidlet forskrives, eller i løpet av de siste 3 dager før besøket hos legen som forskriver legemidlet.

Menn

Pomalidomid forekommer i human sæd under behandling. Som en forholdsregel, og av hensyn til spesielle pasientgrupper med mulig forlenget eliminasjonstid, som de med nedsatt nyrefunksjon, må alle mannlige pasienter som tar pomalidomid, inkludert de som har gjennomgått vaskotomi, bruke kondom i hele behandlingsperioden, i perioder med avbrutt dosering og i 7 dager etter at behandlingen er avsluttet, hvis partneren er gravid eller fertil og ikke bruker prevensjon.

Mannlige pasienter må ikke gi sæd eller sperm under behandlingen (inkludert perioder med avbrutt dosering) og i 7 dager etter seponering av pomalidomid.

Andre forholdsregler

Pasienter må få beskjed om aldri å gi dette legemidlet til andre personer og om å returnere alle ubrukte kapsler til apoteket når behandlingen er avsluttet.

Pasienter må ikke gi blod, sæd eller sperm under behandlingen (inkludert perioder med avbrutt dosering) og i 7 dager etter seponering av pomalidomid.

Opplysningsmateriell, forskrivnings- og utleveringsrestriksjoner

Innehaveren av markedsføringstillatelsen vil stille opplysningsmateriell til rådighet for helsepersonell for å forsterke advarslene om pomalidomids forventede teratogenitet, slik at de skal kunne gi råd om prevensjon før behandlingen startes og gi veiledning om nødvendigheten av graviditetstester.

Foreskrivende lege må informere pasienten om forventet teratogen risiko samt strenge prevensjonstiltak mot graviditet i samsvar med det som er spesifisert i det graviditetsforebyggende programmet, og gi pasientene aktuell opplysningsbrosjyre for pasienter, pasientkort og/eller tilsvarende verktøy i samsvar med nasjonalt implementert pasientkortsystem. Et nasjonalt kontrollert distribusjonssystem har blitt implementert i samarbeid med hvert lands legemiddelmyndighet. Det kontrollerte distribusjonssystemet omfatter bruk av et pasientkort og/eller tilsvarende hjelpemidler for forskrivnings- og/eller utleveringskontroll og innhenting av detaljerte data relatert til indikasjonen, for overvåking av "off-label"-bruk innenfor nasjonalt territorium. Ideelt sett skal graviditetstest, utstedelsen av en resept og utlevering skje på samme dag. Utleveringen av pomalidomid til fertile kvinner bør skje innen 7 dager etter forskrivningen og etter en medisinsk overvåket negativ graviditetstest. Resepter til fertile kvinner kan gjelde for maksimalt 4 ukers behandling, og resepter til alle andre pasienter kan gjelde for maksimalt 12 ukers behandling.

Hematologiske hendelser

Nøytropeni var den hyppigst rapporterte hematologiske bivirkningen av grad 3 eller 4 hos pasienter med residiverende/refraktær myelomatose, etterfulgt av anemi og trombocytopeni. Pasienter bør overvåkes for hematologiske bivirkninger, spesielt nøytropeni. Pasienter skal oppfordres til å rapportere febrile episoder umiddelbart. Leger bør observere pasientene med henblikk på tegn på blødninger, inkludert epistakse, spesielt ved samtidig bruk av legemidler som øker blødningsrisikoen (se pkt.4.8). Komplette blodcelletelling bør foretas ved baseline, hver uke de første 8 ukene og deretter hver måned. Doseendring kan være nødvendig (se pkt. 4.2). Pasienter kan ha behov for blodprodukter og/eller vekstfaktorer.

Tromboembolikomplikasjoner

Pasienter som har fått pomalidomid i kombinasjon med deksametason har utviklet venøse tromboembolikomplikasjoner (hovedsakelig dyp venetrombose og lungeemboli) og arterielle trombosekomplikasjoner (hjerteinfarkt og cerebrovaskulær hendelse). Pasienter med kjente risikofaktorer for tromboembolisme – inkludert tidligere trombose – bør derfor overvåkes nøye. Det bør iverksettes tiltak for å prøve å begrense alle risikofaktorer som kan påvirkes (f.eks. røyking, hypertensjon og hyperlipidemi). Pasienter og leger rådes til å være observante med henblikk på tegn og symptomer på tromboembolisme. Pasienter skal gis beskjed om å oppsøke medisinsk hjelp dersom de utvikler symptomer som for eksempel kortpustethet, brystsmerte, hevelse i armer eller ben. Antikoagulasjonsbehandling (hvis ikke kontraindisert) anbefales (som acetylsalisylsyre, warfarin, heparin eller klopidogrel), særlig hos pasienter med andre risikofaktorer for trombose i tillegg. En avgjørelse om å iverksette profylakse skal tas etter en omhyggelig vurdering av de underliggende risikofaktorer hos den enkelte pasient. I kliniske studier fikk pasientene profylaktisk acetylsalisylsyre eller alternativ antitrombosebehandling. Bruk av erytropoetiske midler innebærer en risiko for

trombosekomplikasjoner, inkludert tromboemboli. Derfor bør erytroetiske midler og andre midler som kan øke risikoen for tromboembolikomplikasjoner, brukes med varsomhet.

Perifer nevropati

Pasienter med aktiv perifer nevropati \geq grad 2 ble ekskludert fra kliniske studier med pomalidomid. Det bør utvises nødvendig forsiktighet når det vurderes å behandle slike pasienter med pomalidomid.

Signifikant nedsatt hjertefunksjon

Pasienter med signifikant nedsatt hjertefunksjon (stuvningssvikt [NY Heart Association klasse III eller IV], hjerteinfarkt siste 12 måneder før studiestart, ustabil eller dårlig kontrollert angina pectoris) ble ekskludert fra kliniske studier med pomalidomid. Tilfeller av hjertesvikt, inkludert stuvningssvikt og lungeødem (se pkt. 4.8) er rapportert, hovedsakelig hos pasienter med underliggende hjertesykdom eller hjerterisikofaktorer. Det bør utvises nødvendig forsiktighet når det vurderes å behandle slike pasienter med pomalidomid, inkludert regelmessig overvåking for tegn eller symptomer på hjertesvikt.

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom kan oppstå. Det er pasienter med en stor tumorbelastning forut for behandlingen som har høyest risiko for å få tumorlysesyndrom. Disse pasientene må overvåkes nøye, og det skal tas passende forholdsregler.

Ny primær malignitet

Ny primær malignitet, f.eks. ikke-melanom hudkreft, er rapportert hos pasienter som har fått pomalidomid (se pkt. 4.8). Leger må evaluere pasientene nøye før og under behandlingen ved å bruke standard kreftscreening for forekomst av ny primær malignitet og innsette adekvat behandling.

Allergisk reaksjon

Angioødem og alvorlige dermatologiske reaksjoner er rapportert (se pkt. 4.8). Pasienter med en anamnese med alvorlige allergiske reaksjoner i forbindelse med talidomid- eller lenalidomidbehandling ble ekskludert fra kliniske studier. Slike pasienter kan ha høyere risiko for overfølsomhetsreaksjoner og bør ikke få pomalidomid. Avbrudd eller seponering av pomalidomidbehandling bør vurderes ved hudutslett av grad 2-3. Pomalidomid må seponeres permanent ved angioødem, utslett grad 4, eksfoliativt eller bulløst utslett.

Svimmelhet og forvirring

Svimmelhet og forvirringstilstand er rapportert med pomalidomid. Pasienter må unngå situasjoner hvor svimmelhet eller forvirring kan være et problem, og ikke ta andre legemidler som kan forårsake svimmelhet eller forvirring uten å først be om medisinsk rådgivning.

Interstitiell lungesykdom (ILD)

ILD og relaterte hendelser, inkludert tilfeller av pneumonitt, er observert med pomalidomid. Grundig undersøkelse av pasienter med akutte eller uforklarlig forverring av lungesyntomer bør foretas for å utelukke ILD. Pomalidomid skal avbrytes inntil disse symptomene er utredet, og dersom ILD bekreftes skal egnet behandling innledes. Pomalidomid skal kun gjenopptas etter en grundig vurdering av nytte og risiko.

Leversykdommer

Uttalte økninger i alaninaminotransferase- og bilirubinnivåer er observert hos pasienter behandlet med pomalidomid (se pkt. 4.8). Det har også vært tilfeller av hepatitt som medførte seponering av pomalidomid. Regelmessig kontroll av leverfunksjon anbefales de første 6 behandlingsmånedene med pomalidomid og deretter når klinisk indisert.

Infeksjoner

Reaktivering av hepatitt B er sjelden rapportert hos pasienter som gis pomalidomid i kombinasjon med deksametason og som tidligere har vært infisert med hepatitt B-viruset (HBV). Noen av disse tilfellene har utviklet seg til akutt leversvikt og påfølgende seponering av pomalidomid. Hepatitt B-virusstatus bør fastslås før pomalidomidbehandling innledes. For pasienter som tester positivt for HBV-infeksjon anbefales konsultasjon med lege som har erfaring med behandling av hepatitt B. Det bør utvises

forsiktighet når pomalidomid brukes i kombinasjon med deksametason hos pasienter som tidligere har vært infisert med HBV, herunder pasienter som er anti-HBc-positive men HBsAg-negative. Disse pasientene bør overvåkes nøye under behandlingen med henblikk på tegn og symptomer på en aktiv HBV-infeksjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av Imnovid på andre legemidler

Pomalidomid forventes ikke å medføre klinisk relevante farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner som følge av P450-isoenzymhemming eller -induksjon eller transportørhemming når det gis samtidig med substrater for disse enzymene eller transportørene. Potensialet for slike legemiddelinteraksjoner, inkludert pomalidomids potensielle innvirkning på farmakokinetikken til kombinerte orale prevensjonsmidler, er ikke utredet klinisk (se pkt. 4.4 Teratogenitet).

Effekt av andre legemidler på Imnovid

Pomalidomid metaboliseres delvis av CYP1A2 og CYP3A4/5. Det er også et substrat for P-glykoprotein. Samtidig bruk av pomalidomid og den sterke CYP3A4/5- og P-gp-hemmeren ketokonazol, eller den sterke CYP3A4/5-induktoren karbamazepin, hadde ingen klinisk relevant effekt på pomalidomideksposeringen. Samtidig bruk av den sterke CYP1A2-hemmeren fluvoksamin og pomalidomid i nærvær av ketokonazol, økte gjennomsnittlig pomalidomideksposering med 107 % med 90 % konfidensintervall [91 % til 124 %] sammenlignet med pomalidomid pluss ketokonazol. I en annen studie utført for å evaluere virkningen av kun én CYP1A2-hemmer på metabolismeendringer, medførte samtidig bruk av kun fluvoksamin sammen med pomalidomid en økning i gjennomsnittlig pomalidomideksposering med 125 % med 90 % konfidensintervall [98 % til 157 %] sammenlignet med pomalidomid alene. Dersom sterke CYP1A2-hemmere (f.eks. ciprofloksacin, enoksacin og fluvoksamin) gis samtidig med pomalidomid, bør pomalidomiddosen reduseres med 50 %.

Deksametason

Samtidig bruk av gjentatte doser på inntil 4 mg pomalidomid sammen med 20 mg til 40 mg deksametason (en svak til moderat induktor av flere CYP-enzymmer, inkludert CYP3A) hos pasienter med myelomatose påvirket ikke farmakokinetikken til pomalidomid sammenlignet med pomalidomid gitt alene.

Deksametasons virkning på warfarin er ukjent. Det anbefales å overvåke warfarinkonsentrasjonen nøye under behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner må bruke en effektiv prevensjonsmetode. Dersom graviditet oppstår hos en kvinne som behandles med pomalidomid, må behandlingen stoppes og pasienten må henvises til en lege som er spesialisert eller erfaren innen teratologi, for utredning og rådgivning. Dersom graviditet oppstår hos en partner til en mannlig pasient som tar pomalidomid, bør den kvinnelige partneren henvises til en lege som er spesialisert eller erfaren innen teratologi for utredning og rådgivning. Pomalidomid forekommer i human sæd. Som en forholdsregel må alle mannlige pasienter som tar pomalidomid bruke kondom i hele behandlingsperioden, i perioder med avbrutt dosering og i 7 dager etter at behandlingen er avsluttet, hvis partneren er gravid eller fertil og ikke bruker prevensjon. (se pkt. 4.3 og 4.4).

Graviditet

En teratogen effekt av pomalidomid hos mennesker er forventet. Pomalidomid er kontraindisert under graviditet og hos fertile kvinner, unntatt når alle betingelser for graviditetsforebygging er oppfylt, se pkt. 4.3 og pkt. 4.4.

Amming

Det er ukjent om pomalidomid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Pomalidomid ble påvist i melk hos diegivende rotter etter administrering til mordyret. På grunn av faren for bivirkninger av pomalidomid hos barn som ammes, må det, tatt i betraktning legemidlets betydning for moren, tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller legemidlet skal seponeres.

Fertilitet

Pomalidomid ble funnet å ha negativ effekt på fertilitet og var teratogent hos dyr. Pomalidomid passerer placenta og ble påvist i fosterblod etter at det ble gitt til drektige kaniner. Se pkt. 5.3.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Innovid har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Fatigue (tretthet), redusert bevissthetsnivå, forvirring og svimmelhet er rapportert ved bruk av pomalidomid. Pasienter som opplever dette, skal anmodes om ikke å kjøre bil, bruke maskiner eller foreta risikofylte oppgaver mens de behandles med pomalidomid.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligst rapporterte bivirkningene i kliniske studier har vært sykdommer i blod og lymfatiske organer, inkludert anemi (45,7 %), nøytropeni (45,3 %) og trombocytopeni (27 %), generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet, inkludert fatigue (tretthet) (28,3 %), pyreksi (21 %) og perifert ødem (13 %), og infeksjøs og parasittære sykdommer, inkludert pneumoni (10,7 %). Perifer nevropati ble rapportert hos 12,3 % av pasientene, og venøse emboli- eller trombosekomplikasjoner (VTE) ble rapportert hos 3,3 % av pasientene. De vanligst rapporterte bivirkningene av grad 3 eller 4 var sykdommer i blod og lymfatiske organer, inkludert nøytropeni (41,7 %), anemi (27 %) og trombocytopeni (20,7 %), infeksjøs og parasittære sykdommer, inkludert pneumoni (9 %), og generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet, inkludert fatigue (tretthet) (4,7 %), pyreksi (3 %) og perifert ødem (1,3 %). Den vanligst rapporterte alvorlige bivirkningen var pneumoni (9,3 %). Andre rapporterte alvorlige bivirkninger inkluderte febril nøytropeni (4,0 %), nøytropeni (2,0 %), trombocytopeni (1,7 %) og VTE (1,7 %).

Det var en tendens til at bivirkninger forekom hyppigere i de første 2 behandlingssyklusene med pomalidomid.

Bivirkninger i tabellform

I randomiseringsstudien CC-4047-MM-003 ble 302 pasienter med residiverende og refraktær myelomatose eksponert for 4 mg pomalidomid gitt én gang daglig i 21 dager av hver 28-dagers syklus i kombinasjon med en ukentlig lav dose av deksametason.

Bivirkningene som ble observert hos pasienter som ble behandlet med pomalidomid pluss deksametason er oppført nedenfor i samsvar med organklassesystem og frekvens for alle bivirkninger og for bivirkninger grad 3 eller 4 .

Frekvensen av bivirkninger er de som er rapportert i gruppen med pomalidomid pluss deksametason i studie CC-4047-MM-003 (n=302) og etter markedsføring. Innenfor hvert organklassesystem og frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert i samsvar med gjeldende retningslinjer, som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$).

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/frekvens	Bivirkninger grad 3-4/frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<p><u>Svært vanlige</u> Pneumoni (bakterie-, virus- og soppinfeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner)</p> <p><u>Vanlige</u> Nøytropen sepsis Bronkopneumoni Bronkitt Luftveisinfeksjon Øvre luftveisinfeksjon Nasofaryngitt Herpes zoster</p> <p><u>Ikke kjent</u> Hepatitt B-reakivering</p>	<p><u>Vanlige</u> Nøytropen sepsis Pneumoni (bakterie-, virus- og soppinfeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner) Bronkopneumoni Luftveisinfeksjon Øvre luftveisinfeksjon</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Bronkitt Herpes zoster</p> <p><u>Ikke kjent</u> Hepatitt B-reakivering</p>
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	<p><u>Mindre vanlige</u> Basalcellekarsinom Plateepitelkarsinom</p>	<p><u>Mindre vanlige</u> Basalcellekarsinom Plateepitelkarsinom</p>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<p><u>Svært vanlige</u> Nøytropeni Trombocytopeni Leukopeni Anemi</p> <p><u>Vanlige</u> Febril nøytropeni Pancytopeni*</p>	<p><u>Svært vanlige</u> Nøytropeni Trombocytopeni Anemi</p> <p><u>Vanlige</u> Febril nøytropeni Leukopeni Pancytopeni*</p>
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<p><u>Svært vanlige</u> Redusert appetitt</p> <p><u>Vanlige</u> Hyperkalemi Hyponatremi Hyperurikemi*</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Tumorlysesyndrom*</p>	<p><u>Vanlige</u> Hyperkalemi Hyponatremi Hyperurikemi*</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Redusert appetitt Tumorlysesyndrom*</p>
Psykiatriske lidelser	<p><u>Vanlige</u> Forvirringstilstand</p>	<p><u>Vanlige</u> Forvirringstilstand</p>

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/frekvens	Bivirkninger grad 3-4/frekvens
Nevrologiske sykdommer	<p><u>Vanlige</u> Redusert bevissthetsnivå Perifer sensorisk nevropati Svimmelhet Skjelving Intrakraniell blødning*</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Cerebrovaskulær hendelse*</p>	<p><u>Vanlige</u> Redusert bevissthetsnivå</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Perifer sensorisk nevropati Svimmelhet Skjelving Cerebrovaskulær hendelse* Intrakraniell blødning*</p>
Sykdommer i øre og labyrint	<p><u>Vanlige</u> Vertigo</p>	<p><u>Vanlige</u> Vertigo</p>
Karsykdommer	<p><u>Vanlige</u> Dyp venetrombose</p>	<p><u>Mindre vanlige</u> Dyp venetrombose</p>
Hjertesykdommer	<p><u>Vanlige</u> Hjertesvikt* Atrieflimmer* Hjerteinfarkt*</p>	<p><u>Vanlige</u> Hjertesvikt* Atrieflimmer*</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Hjerteinfarkt*</p>
Forstyrrelser i immunsystemet	<p><u>Vanlige</u> Angioødem* Urticaria*</p>	<p><u>Mindre vanlige</u> Angioødem* Urticaria*</p>
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<p><u>Svært vanlige</u> Dyspné Hoste</p> <p><u>Vanlige</u> Lungeemboli Epistakse* Interstitiell lungesykdom*</p>	<p><u>Vanlige</u> Dyspné</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Lungeemboli Hoste Epistakse* Interstitiell lungesykdom*</p>
Gastrointestinale sykdommer	<p><u>Svært vanlige</u> Diaré Kvalme Forstoppelse</p> <p><u>Vanlige</u> Oppkast Gastrointestinal blødning</p>	<p><u>Vanlige</u> Diaré Oppkast Forstoppelse</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Kvalme Gastrointestinal blødning</p>
Sykdommer i lever og galleveier	<p><u>Mindre vanlige</u> Hyperbilirubinemi Hepatitt*</p>	<p><u>Mindre vanlige</u> Hyperbilirubinemi</p>

Organklasser / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/frekvens	Bivirkninger grad 3-4/frekvens
Hud- og underhudssykdommer	<u>Vanlige</u> Utslett Kløe	<u>Vanlige</u> Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Svært vanlige</u> Bensmerter Muskelspasmer	<u>Vanlige</u> Bensmerter <u>Mindre vanlige</u> Muskelspasmer
Sykdommer i nyre og urinveier	<u>Vanlige</u> Nyresvikt Urinretensjon	<u>Vanlige</u> Nyresvikt <u>Mindre vanlige</u> Urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<u>Vanlige</u> Bekkensmerter	<u>Vanlige</u> Bekkensmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Svært vanlige</u> Fatigue (tretthet) Pyreksi Perifert ødem	<u>Vanlige</u> Fatigue (tretthet) Pyreksi Perifert ødem
Undersøkelser	<u>Vanlige</u> Redusert nøytrofiltall Redusert leukocyttall Redusert blodplatetall Økt alaninaminotransferase Økt urinsyre i blod*	<u>Vanlige</u> Redusert nøytrofiltall Redusert leukocyttall Redusert blodplatetall Økt alaninaminotransferase <u>Mindre vanlige</u> Økt urinsyre i blod*

* Identifisert fra data etter markedsføring, med frekvenser basert på data fra kliniske studier.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Teratogenitet

Pomalidomid er strukturelt beslektet med talidomid. Talidomid er et kjent humant teratogent virkestoff som forårsaker alvorlige livstruende fosterskader. Pomalidomid ble funnet å være teratogent hos både rotter og kaniner når det ble gitt i den viktigste organogeneseperioden (se pkt. 4.6 og 5.3). Dersom pomalidomid tas under graviditet, er det forventet at pomalidomid vil ha teratogen virkning hos mennesker (se pkt. 4.4).

Nøytropeni og trombocytopeni

Nøytropeni forekom hos 45,3 % av pasientene som fikk pomalidomid pluss lav dose deksametason (Pom + LD-Dex) og 19,5 % av pasientene som fikk høy dose deksametason (HD-Dex). Nøytropenien var grad 3 eller 4 hos 41,7 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex, sammenlignet med 14,8 % som fikk HD-Dex. Hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex var nøytropeni sjelden alvorlig (2,0% av

pasientene), medførte ikke behandlingsseponering, og var assosiert med behandlingsavbrudd hos 21,0 % av pasientene og med dosereduksjon hos 7,7 % av pasientene.

Febril nøyotropeni (FN) forekom hos 6,7 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og ikke hos noen av pasientene som fikk HD-Dex. Alle ble rapportert å være grad 3 eller 4. FN ble rapportert å være alvorlig hos 4,0 % av pasientene. FN var assosiert med doseavbrudd hos 3,7 % av pasientene, og med dosereduksjon hos 1,3 % av pasientene og ingen seponerte behandlingen.

Trombocytopeni forekom hos 27,0 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og 26,8 % av pasientene som fikk HD-Dex. Trombocytopenien var grad 3 eller 4 hos 20,7 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og hos 24,2 % som fikk HD-Dex. Hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex var trombocytopeni alvorlig hos 1,7 % av pasientene, medførte dosereduksjon hos 6,3 % av pasientene, doseavbrudd hos 8 % av pasientene og behandlingsseponering hos 0,7 % av pasientene (se pkt. 4.2 og 4.4).

Infeksjon

Infeksjon var den vanligste ikke-hematologiske toksisiteten, og det forekom hos 55,0 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og 48,3 % av pasientene som fikk HD-Dex. Omtrent halvparten av disse infeksjonene var grad 3 eller 4, 24,0 % hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex og 22,8 % hos pasienter som fikk HD-Dex.

Hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex var pneumoni og øvre luftveisinfeksjoner de hyppigst rapporterte infeksjonene (hos henholdsvis 10,7 % og 9,3 % av pasientene), 24,3 % av de rapporterte infeksjonene var alvorlige og fatale infeksjoner (grad 5) som forekom hos 2,7 % av de behandlede pasientene. Hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex medførte infeksjoner doseseponeering hos 2,0 % av pasientene, behandlingsavbrudd hos 14,3 % av pasientene og dosereduksjon hos 1,3 % av pasientene.

Tromboembolikomplikasjoner

Venøse emboli- eller trombosekomplikasjoner (VTE) forekom hos 3,3 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og 2,0 % av pasientene som fikk HD-Dex. Reaksjoner av grad 3 eller 4 forekom hos 1,3 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og ikke hos noen av pasientene som fikk HD-Dex. Hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex ble VTE rapportert som alvorlig hos 1,7 % av pasientene, ingen fatale reaksjoner ble rapportert i kliniske studier, og VTE var ikke assosiert med doseseponeering.

Profylakse med acetylsalisylsyre (og andre antikoagulantia hos høyrisikopasienter) var obligatorisk for alle pasienter i kliniske studier. Antikoagulasjonsbehandling (hvis ikke kontraindisert) anbefales (se pkt. 4.4).

Perifer nevropati

Pasienter med aktiv perifer nevropati \geq grad 2 ble ekskludert fra kliniske studier. Perifer nevropati, stort sett grad 1 eller 2, forekom hos 12,3 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og 10,7 % av pasientene som fikk HD-Dex. Grad 3 eller 4 reaksjoner forekom hos 1,0 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og hos 1,3 % av pasientene som fikk HD-Dex. Hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex ble ingen reaksjoner med perifer nevropati rapportert å ha vært alvorlige i kliniske studier, og perifer nevropati medførte doseseponeering hos 0,3 % av pasientene (se pkt. 4.4).

Median tid til inntreden av nevropati var 2,1 uker, varierende fra 0,1 til 48,3 uker. Median tid til inntreden var kortere hos pasienter som fikk HD-Dex sammenlignet med Pom + LD-Dex (1,3 uker mot 2,1 uker).

Median tid til restituering var 22,4 uker hos pasienter som fikk Pom + LD-Dex og 13,6 uker hos pasienter som fikk HD-Dex. Nedre grense for 95 % KI var 5,3 uker hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex og 2,0 uker hos pasienter som fikk HD-Dex.

Blødning

Blødningsforstyrrelser er rapportert med pomalidomid, særlig hos pasienter med risikofaktorer, f.eks. samtidig bruk av legemidler som øker blødningsfaren. Blødningshendelser har omfattet epistakse, intrakraniell blødning og gastrointestinal blødning.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Pomalidomiddoser så høye som 50 mg som enkeltdose hos friske forsøkspersoner og 10 mg som gjentatte doser én gang daglig hos myelomatosepasienter er undersøkt uten rapporterte alvorlige bivirkninger relatert til overdosering. Pomalidomid ble fjernet ved hemodialyse.

Ved en eventuell overdosering anbefales støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre immunsuppressiver, ATC-kode: L04AX06

Virkningsmekanisme

Pomalidomid har direkte antimyelom-tumorcid aktivitet, immunmodulerende aktiviteter og hemmer stromacellers bidrag til tumorcellevekst ved myelomatose. Spesifikt hemmer pomalidomid proliferasjon og induserer apoptose av hematopoetiske tumorceller. I tillegg hemmer pomalidomid proliferasjon av lenalidomidresistente myelomatosecellerlinjer og virker synergistisk med deksametason på både lenalidomidfølsomme og lenalidomidresistente cellelinjer hvor det induserer tumorcelleapoptose. Pomalidomid forsterker T-celle- og natural killer (NK)-cellemediert immunitet og hemmer produksjon av proinflammatoriske cytokiner (f.eks. TNF- α og IL-6) i monocytter. Pomalidomid hemmer også angiogenese ved å blokkere migrasjonen og adhesjonen av endotelceller.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av pomalidomid i kombinasjon med deksametason ble evaluert i en multisenter, randomisert, åpen fase III-studie (CC-4047-MM-003), hvor behandling med pomalidomid pluss lavdose deksametason (POM+LD-Dex) ble sammenlignet med behandling med bare høydose deksametason (HD-Dex) hos tidligere behandlede voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som hadde gjennomgått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og hadde fått sykdomsprogresjon ved forrige behandling. Totalt 455 pasienter ble inkludert i studien: 302 i gruppen POM+LD-Dex og 153 i gruppen HD-Dex. De fleste pasientene var menn (59 %) og hvite (79 %), median alder i den samlede populasjonen var 64 år (min, maks: 35, 87 år).

Pasientene i POM+LD-Dex-gruppen fikk 4 mg pomalidomid oralt på dag 1 til 21 av hver 28-dagers syklus. LD-Dex (40 mg) ble gitt én gang daglig på dag 1, 8, 15 og 22 av en 28-dagers syklus. I HD-Dex-gruppen ble deksametason (40 mg) gitt én gang daglig på dag 1 til 4, 9 til 12 og 17 til 20 av en 28-dagers syklus. Pasienter > 75 år startet behandlingen med 20 mg deksametason. Behandlingen fortsatte til pasienten fikk sykdomsprogresjon.

Det primære endepunktet for effekt var progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på IMWG-kriteriene (International Myeloma Working Group). For ITT-populasjonen var median PFS-tid ved en uavhengig bedømmelseskomité (Independent Review Adjudication Committee, IRAC) gjennomgang basert på IMWG-kriteriene 15,7 uker (95 % KI: 13,0; 20,1) i Pom + LD-Dex-gruppen, og estimert 26-ukers

hendelsesfri overlevelsesgrad var 35,99 % (\pm 3,46 %). I HD-Dex-gruppen var median PFS-tid 8,0 uker (95 % KI: 7,0; 9,0), og estimert 26-ukers hendelsesfri overlevelsesgrad var 12,15 % (\pm 3,63 %).

Progresjonsfri overlevelse ble evaluert i flere relevante undergrupper: kjønn, rase, ECOG-funksjonsstatus, stratifiseringsfaktorer (alder, sykdomspopulasjon, tidligere antimyelombehandlinger [2, > 2]), utvalgte parametre for prognostisk signifikans (baseline beta-2 mikroglobulinnivå, baseline albuminnivå, baseline nedsatt nyrefunksjon og cytogenetisk risiko) og eksponering og refraktæritet overfor tidligere antimyelombehandlinger. Uavhengig av evaluert undergruppe samsvarte PFS generelt sett med det som ble observert hos ITT-populasjonen for begge behandlingsgrupper.

Progresjonsfri overlevelse er oppsummert i tabell 1 for ITT-populasjonen. Kaplan-Meier-kurve for PFS i ITT-populasjonen er vist i figur 1.

Tabell 1: Progresjonsfri overlevelsestid ved IRAC-gjennomgang basert på IMWG-kriteriene (stratifisert log-ranktest) (ITT-populasjon)

	POM+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
Progresjonsfri overlevelse (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Sensurert, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Progrediert/Død, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Progresjonsfri overlevelsestid (uker)		
Median ^a	15,7	8,0
Tosidig 95 % KI ^b	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Risikoforhold (POM+LD-Dex:HD-Dex) tosiktig 95 % KI ^c	0,45 [0,35; 0,59]	
Log-ranktest tosiktig p-verdi ^d	< 0,001	

Merk: KI=konfidensintervall, IRAC=Independent Review Adjudication Committee (uavhengig bedømmelseskomité), NE = ikke estimerbar.

^a Median er basert på Kaplan-Meier-estimat.

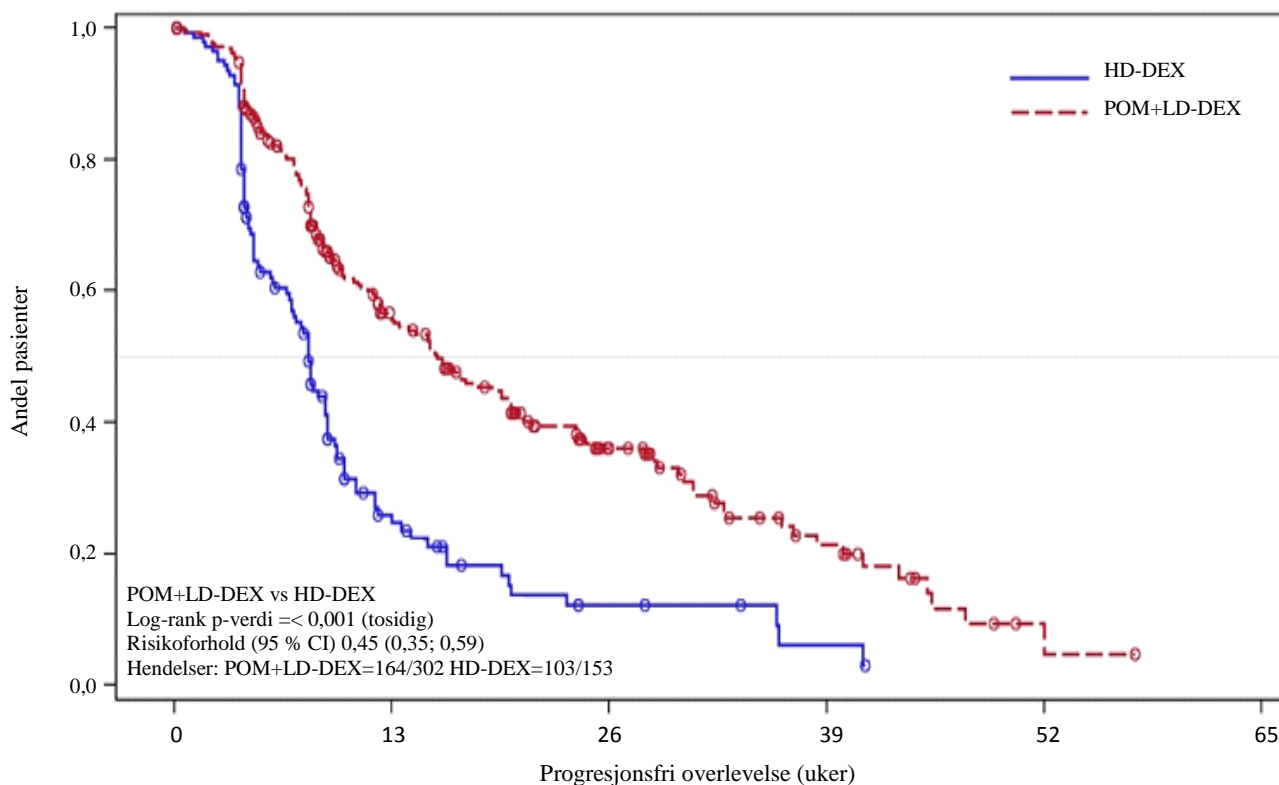
^b 95 % konfidensintervall for median progresjonsfri overlevelsestid.

^c Basert på Coxs proporsjonale risikomodell for sammenligning av risikofunksjoner assosiert med behandlingsgrupper, stratifisert etter alder (\leq 75 vs $>$ 75), sykdomspopulasjon (refraktær overfor både lenalidomid og bortezomib vs ikke refraktær overfor begge legemidler) og tidligere antall antimyelombehandlinger (=2 vs $>$ 2).

^d P-verdien er basert på en stratifisert log-ranktest med samme stratifiseringsfaktorer som i Cox-modellen ovenfor.

Data-cutoff: 07. sep. 2012

Figur 1: Progresjonsfri overlevelse basert på IRAC-gjennomgang av respons ved IMWG-kriteriene (stratifisert log-ranktest) (ITT-populasjon)



Data-cutoff: 07. sep. 2012

Totaloverlevelse (OS) var studiens viktigste sekundære endepunkt. Totalt 226 (74,8 %) av Pom + LD-Dex-pasientene og 95 (62,1 %) av HD-Dex-pasientene var i live ved data-cutoff (07. sep. 2012). Median OS-tid fra Kaplan-Meier-estimer er ikke nådd for Pom + LD-Dex-gruppen, men forventes å være minst 48 uker, som er nedre grense for 95 % KI. Median OS-tid for HD-Dex-gruppen var 34 uker (95 % KI: 23,4; 39,9). 1-års hendelsesfri andel var 52,6 % ($\pm 5,72$ %) for Pom + LD-Dex-gruppen og 28,4 % ($\pm 7,51$ %) for HD-Dex-gruppen. Forskjellen i OS mellom de to behandlingsgruppene var statistisk signifikant ($p < 0,001$).

Totaloverlevelse er oppsummert i tabell 2 for ITT-populasjonen. Kaplan-Meier-kurve for OS i ITT-populasjonen er vist i figur 2.

Basert på resultatene for både PFS- og OS-endepunkter har dataovervåkingskomiteen nedsatt for denne studien anbefalt at studien fullføres og pasientene i HD-Dex-gruppen overføres til Pom + LD-Dex-gruppen.

Tabell 2: Totaloverlevelse: ITT-populasjon

	Statistikk	POM+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Sensurert	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Død	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Overlevelsestid (uker)	Median ^a	NE	34,0
	Tosidig 95 % KI ^b	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Risikoforhold (POM+LD-Dex:HD-Dex) [Tosidig 95 % KI ^c]		0,53[0,37; 0,74]	
Log-ranktest tosidig p-verdi ^d		< 0,001	

Merk: KI=konfidensintervall, NE = ikke estimerbar.

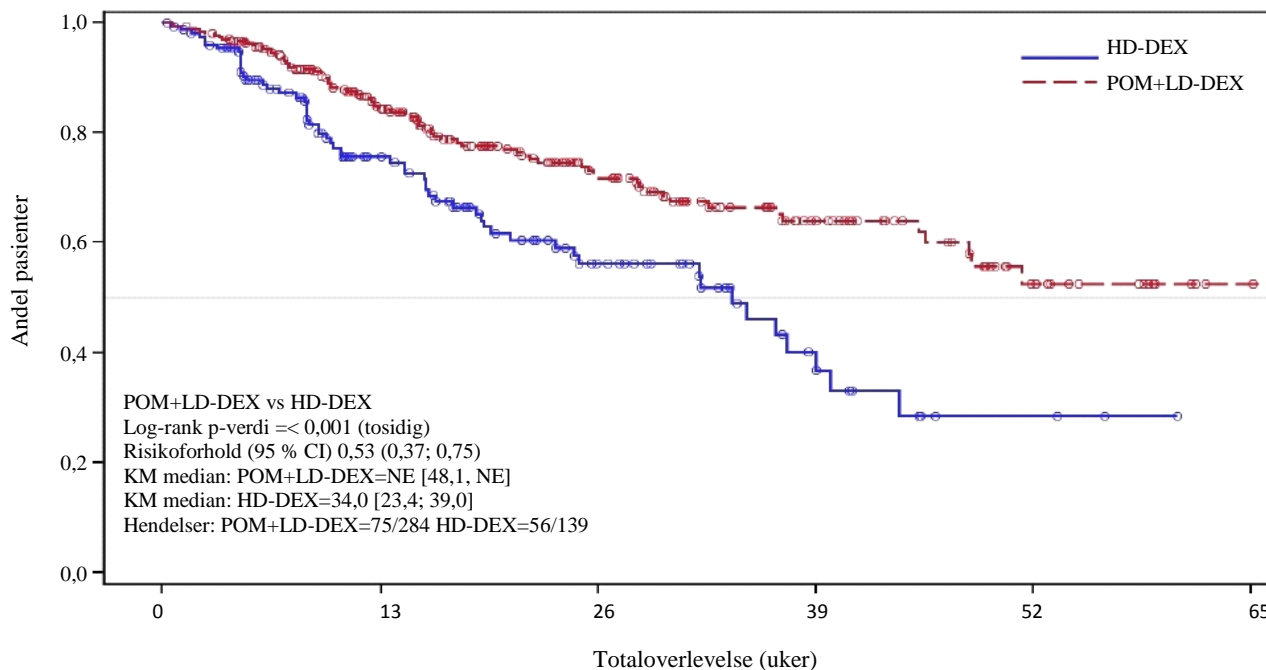
^a Median er basert på Kaplan-Meier-estimat.

^b 95 % konfidensintervall for median total overlevelsestid.

^c Basert på Coxs proporsjonale risikomodell for sammenligning av risikofunksjoner assosiert med behandlingsgrupper.

^d P-verdien er basert på en ustratifisert log-ranktest.

Data-cutoff: 07. sep. 2012

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse (ITT-populasjon)

Data-cutoff: 07. sep. 2012

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Imnovid i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved myelomatose (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Pomalidomid absorberes med maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) etter 2 til 3 timer, og minst 73 % absorberes etter administrasjon av en oral enkeltdose. Systemisk eksponering (AUC) for pomalidomid øker på en nærmest lineær og doseproporsjonal måte. Akkumulasjon er minimal eller ikke observert. Etter gjentatt dosering har pomalidomid en akkumulasjonsgrad på 27 til 31 % i AUC.

Administrasjon sammen med et fett- og kaloririk måltid reduserer absorpsjonshastigheten, reduserer gjennomsnittlig C_{max} i plasma med ca. 27 %, men har minimal effekt på samlet absorpsjonsgrad med 8 % reduksjon i gjennomsnittlig AUC. Derfor kan pomalidomid gis uavhengig av matinntak.

Distribusjon

Pomalidomid har et tilsynelatende distribusjonsvolum (V_d/F) mellom 62 og 138 liter ved steady state. Pomalidomid distribueres i sæd hos friske forsøkspersoner i en konsentrasjon på ca. 67 % av plasmanivået 4 timer etter dosering (ca. T_{max}) etter 4 dager med dosering med 2 mg én gang daglig. *In vitro*-binding av pomalidomid enantiomerer til proteiner i humant plasma varierer fra 12 % til 44 % og er ikke konsentrasjonsavhengig.

Biotransformasjon

Pomalidomid er den dominerende sirkulerende komponenten (ca. 70 % av radioaktiviteten i plasma) *in vivo* hos friske forsøkspersoner som fikk en oral enkeltdose med [^{14}C]-pomalidomid (2 mg). Ingen metabolitter forekom med > 10 % i forhold til modersubstans eller total radioaktivitet i plasma.

Hovedmetabolismeveien for utskilt radioaktivitet er hydroksylering med påfølgende glukuronidering, eller hydrolyse. *In vitro* ble CYP1A2 og CYP3A4 identifisert som de primære enzymene involvert i CYP-mediert hydroksylering av pomalidomid, med et lite tilleggsbidrag fra CYP2C19 og CYP2D6. Pomalidomid er også et substrat for P-glykoprotein *in vitro*. Administrasjon av pomalidomid sammen med den sterke CYP3A4/5- og P-gp-hemmeren ketokonazol eller den sterke CYP3A4/5-induktoren karbamazepin, hadde ingen klinisk relevant effekt på pomalidomideksponeringen. Administrasjon av den sterke CYP1A2-hemmeren fluvoksamin sammen med pomalidomid i nærvær av ketokonazol, økte gjennomsnittlig pomalidomideksponering med 107 % med 90 % konfidensintervall [91 % til 124 %] sammenlignet med pomalidomid pluss ketokonazol. I en annen studie utført for å evaluere virkningen av kun én CYP1A2-hemmer på metabolismeendringer, medførte samtidig bruk av kun fluvoksamin sammen med pomalidomid en økning i gjennomsnittlig pomalidomideksponering med 125 % med 90 % konfidensintervall [98 % til 157 %] sammenlignet med pomalidomid alene. Dersom sterke CYP1A2-hemmere (f.eks. ciprofloksacin, enoksacin og fluvoksamin) administreres sammen med pomalidomid, bør pomalidomiddosen reduseres til 50 %. Administrasjon av pomalidomid hos røykere, når det er kjent at tobakksrøyking inducerer CYP1A2-isoformen, hadde ingen klinisk relevant effekt på pomalidomideksponering sammenlignet med tilsvarende pomalidomideksponering hos ikke-røykere.

Basert på *in vitro*-data er pomalidomid ikke en hemmer eller induktor av cytokrom P-450-isoenzymer og hemmer ikke noen av legemiddeltransportørene som ble undersøkt. Klinisk relevante legemiddelinteraksjoner forventes ikke når pomalidomid administreres sammen med substrater for disse metabolismeveiene.

Eliminasjon

Pomalidomid elimineres med en median plasmahalveringstid på ca. 9,5 timer hos friske forsøkspersoner og ca. 7,5 timer hos pasienter med myelomatose. Pomalidomid har en gjennomsnittlig totalclearance (CL/F) på ca. 7-10 liter/time.

Etter en oral enkeltdose av [^{14}C]-pomalidomid (2 mg) gitt til friske forsøkspersoner, ble ca. 73 % og 15 % av den radioaktive dosen eliminert i henholdsvis urin og fæces, med ca. 2 % og 8 % av dosert radiokarbon eliminert som pomalidomid i urin og fæces.

Pomalidomid metaboliseres i høy grad før utskillelse og de resulterende metabolittene elimineres hovedsakelig i urin. De tre hovedmetabolittene i urin (dannet ved hydrolyse eller hydroksylering med påfølgende glukuronidering) utgjør hver ca. 23 %, 17 % og 12 % av dosen i urin.

CYP-avhengige metabolitter utgjør ca. 43 % av total utskilt radioaktivitet, mens ikke-CYP-avhengige hydrolytiske metabolitter utgjør 25 %, og utskillelse av uendret pomalidomid utgjør 10 % (2 % i urin og 8 % i fæces).

Farmakokinetiske populasjonsanalyser

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser med en to-kompartimentmodell, hadde friske forsøkspersoner og MM-pasienter sammenlignbar tilsynelatende clearance (CL/F) og tilsynelatende sentralt distribusjonsvolum (V_2/F). I perifert vev ble pomalidomid fortrinnsvis tatt opp i tumorer med tilsynelatende perifer distribusjonsclearance (Q/F) og tilsynelatende perifer distribusjonsvolum (V_3/F) som var henholdsvis 3,7 ganger og 8 ganger høyere enn hos friske forsøkspersoner.

Pediatrisk populasjon

Det foreligger ingen data vedrørende administrasjon av pomalidomid til barn eller ungdom (< 18 år).

Eldre personer

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser av friske forsøkspersoner og pasienter med myelomatose ble det observert at alder (19–83 år) ikke har noen signifikant virkning på oral clearance av pomalidomid. I kliniske studier var dosejustering ikke nødvendig hos eldre (> 65 år) pasienter eksponert for pomalidomid. Se pkt. 4.2.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske populasjonsanalyser viste at pomalidomids farmakokinetiske parametre ikke var vesentlig endret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (definert ved kreatininclearance eller estimert glomerulusfiltrasjonshastighet [eGFR]) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (CrCl \geq 60 ml/minutt). Gjennomsnittlig normalisert AUC pomalidomideksponering var 98,2 % med 90 % konfidensintervall [77,4 % til 120,6 %] hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR \geq 30 til \leq 45ml/minutt/1,73 m²) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Gjennomsnittlig normalisert AUC pomalidomideksponering var 100,2 % med 90 % konfidensintervall [79,7 % til 127,0 %] hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon uten dialysebehov (CrCl < 30 eller eGFR < 30 ml/minutt/1,73 m²) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Gjennomsnittlig normalisert AUC pomalidomideksponering var økt med 35,8 % med 90 % CI [7,5 % til 70,0 %] hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon og dialysebehov (CrCl < 30 ml/minutt og dialysebehov) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. De gjennomsnittlige endringene i pomalidomideksponering i hver av gruppene med nedsatt nyrefunksjon, er ikke av et slikt omfang at det er påkrevd med dosejusteringer.

Nedsatt leverfunksjon

De farmakokinetiske parametrene ble moderat endret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (i henhold til Child-Pugh-klassifiseringen) sammenlignet med friske forsøkspersoner. Gjennomsnittlig pomalidomideksponering økte med 51 % med 90 % konfidensintervall [9 % til 110 %] hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Gjennomsnittlig pomalidomideksponering økte med 58 % med 90 % konfidensintervall [13 % til 119 %] hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Gjennomsnittlig pomalidomideksponering økte med 72 % med 90 % konfidensintervall [24 % til 138 %] hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. De gjennomsnittlige økningene i pomalidomideksponering i hver av gruppene med nedsatt leverfunksjon, er ikke av et slikt omfang at det er påkrevd med justeringer i hyppighet eller dose (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetstester ved gjentatt dosering

Hos rotter ble kronisk administrasjon av pomalidomid i doser på 50, 250 og 1000 mg/kg/døgn i 6 måneder godt tolerert. Det ble ikke registrert bivirkninger ved inntil 1000 mg/kg/døgn (175 ganger eksponeringen ved 4 mg klinisk dose).

Hos aper ble pomalidomid undersøkt i studier med gjentatt dosering av inntil 9 måneders varighet. I disse studiene viste aper større følsomhet for pomalidomideffekter enn rotter. Primær toksisitet observert hos aper var assosiert med det hematopoetiske/lymforetikulære system. I 9-månedersstudien med aper og doser på 0,05, 0,1 og 1 mg/kg/døgn, ble morbiditet og tidlig eutanasi observert hos 6 dyr ved dosen 1 mg/kg/døgn, og dette kunne tilskrives immunsuppressive effekter (stafylokokkinfeksjon, redusert antall perifere blodlymfocytter, kronisk inflammasjon i tykktarmen, histologisk

lymfoidmangel og benmargshypocellularitet) ved høy pomalidomideksponering (15 ganger eksponeringen ved 4 mg klinisk dose). Disse immunosuppressive effektene medførte tidlig eutanasi hos 4 aper som følge av dårlig helsetilstand (vandig avføring, manglende appetitt, redusert fødeinntak og vekttap). Histopatologisk vurdering av disse dyrene viste kronisk inflammasjon i tykktarmen og villøs atrofi i tynntarmen. Stafylokokkinfeksjon ble observert hos 4 aper, 3 av disse dyrene responderte på antibiotikabehandling og 1 døde uten behandling. I tillegg medførte funn forenlige med akutt myelogen leukemi eutanasi hos 1 ape, og kliniske observasjoner og klinisk patologi og/eller benmargsforandringer observert hos dette dyret var forenlige med immunosuppresjon. Minimal eller lett gallegangsproliferasjon med assosierte økninger i ALP og GGT ble også observert ved 1 mg/kg/døgn. Evaluering av dyr i rekonvalesens indikerte at alle behandlingsrelaterte funn var reversible etter 8 uker med doseringsopphør, unntatt proliferasjon av intrahepatiske galleganger observert hos 1 dyr i gruppen med 1 mg/kg/døgn. Høyeste nivå uten observerte bivirkninger (NOAEL) var 0,1 mg/kg/døgn (0,5 ganger eksponeringen ved 4 mg klinisk dose).

Gentoksisitet/karsinogenitet

Pomalidomid var ikke mutagent i mutasjonstester med bakterier og mammalske celler, og induerte ikke kromosomavvik i humane perifere blodlymfocytter eller mikronukleidannelse i polykromatiske erythrocytter i benmarg hos rotter gitt doser inntil 2000 mg/kg/døgn. Karsinogenitetsstudier har ikke blitt utført.

Fertilitet og tidlig embryoutvikling

I en studie av fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotter ble pomalidomid gitt til hanner og hunner i doser på 25, 250 og 1000 mg/kg/døgn. Uterusundersøkelse på drektighetsdag 13 viste redusert gjennomsnittlig antall levedyktige embryo og økt postimplantasjonstap ved alle dosenivåer. Derfor var NOAEL for de observerte effektene < 25 mg/kg/døgn (AUC_{24t} var 39960 ng•time/ml (nanogram•time/milliliter) ved denne laveste undersøkte dosen, og eksponeringen var 99 ganger høyere enn ved 4 mg klinisk dose). Når behandlede hanner i denne studien ble parett med ubehandlede hunner, var alle uterusparametre sammenlignbare med de i kontrollgruppen. Basert på disse resultatene kunne de observerte effektene tilskrives behandling av hunner.

Embryoføtal utvikling

Pomalidomid ble funnet å være teratogent hos både rotter og kaniner når det ble gitt i den viktigste organogeneseperioden. I studien av embryoføtal utviklingstoksisitet hos rotter ble det observert misdannelser med fravær av urinblære, fravær av tyreoida og sammenvoksninger og feilstillinger i lumbale og bryst- og ryggvirvelelementer (sentrale og/eller nevrøle buer) ved alle dosenivåer (25, 250 og 1000 mg/kg/døgn).

Det ble ikke observert maternal toksisitet i denne studien. Derfor var maternal NOAEL 1000 mg/kg/døgn, og NOAEL for utviklingstoksisitet var < 25 mg/kg/døgn (AUC_{24t} var 34340 ng•time/ml på drektighetsdag 17 ved denne laveste undersøkte dosen, og eksponeringen var 85 ganger høyere enn ved 4 mg klinisk dose). Hos kaniner ga pomalidomid ved doser fra 10 til 250 mg/kg embryoføtale misdannelser. Økt forekomst av hjerteavvik ble sett ved alle doser, med signifikant økning ved 250 mg/kg/døgn. Ved 100 og 250 mg/kg/døgn var det en liten økning i postimplantasjonstap og en liten reduksjon i fostervekt. Ved 250 mg/kg/døgn var det føtøle misdannelser som avvik i lemmer (bøyde og/eller roterte for- og/eller baklemmer, ikke festede eller manglende tær) og assosierte skjelettmisdannelser (ikke ossifisert metakarpal, feilstillinger i tåledd og metakarpal, manglende tær, ikke ossifiserte tåledd og kort, ikke ossifisert eller bøyd tibia), moderat utvidelse av lateralventrikkelen i hjernen, unormal plassering av høyre nøkkelbeinsarterie, fravær av lungenes intermediærapp, lavt plassert nyre, levermorfologiforandringer, ufullstendig eller ikke ossifisert bekken, økt gjennomsnittlig antall overtøllige torakale ribben og redusert gjennomsnittlig antall ossifiserte fotrotsben. Lett redusert maternal vektøkning, signifikant reduksjon i triglyserider og signifikant redusert absolutt og relativ miltvekt ble observert ved 100 og 250 mg/kg/døgn. Maternal NOAEL var 10 mg/kg/døgn og utviklings-NOAEL var < 10 mg/kg/døgn (AUC_{24t} var 418 ng•time/ml på drektighetsdag 19 ved denne laveste undersøkte dosen, som tilsvarer eksponeringen ved 4 mg klinisk dose).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold:

Mannitol
Pregelatinisert stivelse
Natriumstearylfumarat

Kapselskall:

4 mg kapselskall inneholder gelatin, titandioksid (E171), indigotin (E132), briljantblå FCF (E133) og hvit trykkfarge.

Trykkfarge:

4 mg kapselskall inneholder: hvit trykkfarge - skjellakk, titandioksid (E171), simetikon, propylenglykol (E1520) og ammoniumhydroksid (E527).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kapslene er pakket i blisterpakninger av polyvinylklorid (PVC)/ polyklortrifluoretylen (PCTFE) med aluminiumsfolie for gjennomtrykking.

Pakningsstørrelse med 21 kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kapslene skal ikke åpnes eller knuses. Dersom pulver fra pomalidomid kommer i kontakt med huden, skal huden omgående vaskes grundig med såpe og vann. Dersom pomalidomid kommer i kontakt med slimhinner, skylles disse omgående med vann.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Ubrukt legemiddel må leveres i retur til apoteket ved behandlingsslutt.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/850/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05. august 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

1. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal avtale detaljene for et kontrollert distribusjonssystem med vedkommende nasjonale myndighet og må implementere slike programmer nasjonalt for å sikre at:
 - alle leger, som har til hensikt å foreskrive pomalidomid, og alle apotek som kan levere ut pomalidomid, mottar en direkte meddelelse til helsepersonell som beskrevet under, før lanseringen.
 - alt helsepersonell som har til hensikt å forskrive (og utlevere) pomalidomid, mottar en legeinformasjonspakke før legemidlet forskrives (evt. utleveres, når det er hensiktsmessig og i samsvar med vedkommende nasjonale myndighet). Legeinformasjonspakken skal ha følgende innhold:

- Sett for opplæring av helsepersonell
 - Opplysningsbrosjyrer for pasienter
 - Pasientkort
 - Preparatomtale (SPC), pakningsvedlegg og merking
2. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal implementere et graviditetsforebyggende program (PPP, *Pregnancy Prevention Programme*) i hvert medlemsland. Detaljene i PPP skal avtales med vedkommende nasjonale myndighet i hvert medlemsland og settes i verk før markedsføringen av produktet.
 3. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal avtale den endelige teksten av den direkte meddelelsen til helsepersonell og innholdet i legeinformasjonspakken med vedkommende nasjonale myndighet i hvert medlemsland og forsikre at materialet inneholder hovedelementene som beskrevet under.
 4. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal godta implementeringen av pasientkortsystemet i hvert medlemsland.
 5. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal også avtale med vedkommende nasjonale myndighet i hvert medlemsland før lanseringen av produktet:
 - Oppretting av nasjonale forholdsregler for å bedømme samsvaret med PPP.

Hovedelementer som bør være inkludert

Direkte meddelelse til helsepersonell

Den direkte meddelelsen til helsepersonell skal bestå av to deler:

- En hovedtekst fastsatt av CHMP
- Spesifikke nasjonale krav som er avtalt med vedkommende nasjonale myndighet vedrørende:
 - Distribusjonen av produktet
 - For å sikre at alle egnede tiltak er iverksatt før pomalidomid utleveres

Sett for opplæring av helsepersonell

Settet for opplæring av helsepersonell skal inneholde følgende elementer:

- Kort bakgrunnsinformasjon om pomalidomid og dets godkjente indikasjon
- Dosering
- Nødvendigheten av å hindre fostereksponeering på grunn av pomalidomids teratogene virkning hos dyr og pomalidomids forventede teratogene virkning hos mennesker
- Helsepersonellens forpliktelser med hensyn til å skrive ut pomalidomid
 - Nødvendigheten av å gi pasienten grundig rådgivning og rettledning
 - At pasienter skal være i stand til å oppfylle kravene til sikker bruk av pomalidomid
 - Nødvendigheten av å gi pasientene egnede opplysningsbrosjyrer for pasienter og pasientkort
- Sikkerhetsråd som er relevante for alle pasienter
 - Beskrivelse og behandlingsprosedyrer for nøyotropeni og trombocytopeni, inkludert insidensrate fra kliniske utprøvinger
 - Beskrivelse og behandlingsprosedyrer for tromboembolisk risiko, inkludert insidensrate fra kliniske utprøvinger og erfaring etter markedsføring
 - Beskrivelse og behandlingsprosedyrer for infeksjoner, svimmelhet og forvirring, tumorlysesyndrom, allergiske reaksjoner, leversykdommer, hjertesvikt og interstitiell lungesykdom
 - Destruksjon av uønskede legemidler
 - Spesielle ordninger for forskrivning av pomalidomid for utlevering i de enkelte land
 - Forklaring av ukjent risiko for nevropati ved langvarig bruk
- Beskrivelse av PPP og kategorisering av pasienter basert på kjønn og fertilitet
 - Algoritme for implementering av PPP
 - Definisjon av fertile kvinner og tiltak som legen bør iverksette dersom hun/han ikke

er sikker

- Råd om sikkerhet for fertile kvinner
 - Nødvendigheten av å hindre fostereksponeering
 - Beskrivelse av PPP
 - Nødvendigheten av effektiv prevensjon (selv om kvinnen har amenoré) og definisjon av effektiv prevensjon
 - Graviditetstestregime
 - Råd om egnede tester
 - Før behandlingen startes
 - Basert på prevensjonsmetode under behandling
 - Etter avsluttet behandling
 - Nødvendigheten av å stoppe behandlingen med pomalidomid straks dersom det er mistanke om graviditet
 - Nødvendigheten av straks å informere den behandelende legen ved mistanke om graviditet
- Råd om sikkerhet for menn
 - Nødvendigheten av å hindre fostereksponeering
 - Nødvendigheten av å bruke kondomer hvis den seksuelle partneren er en gravid eller fertil kvinne (selv om mannen er vasektomert)
 - Under behandling med pomalidomid
 - I en uke etter siste dose.
 - At han ikke skal gi sæd eller sperm under behandlingen (inkludert perioder med avbrutt dosering) og i 7 dager etter seponering av pomalidomidbehandling
 - Det vil si at han må informere sin behandelende lege om det umiddelbart, dersom hans partner blir gravid mens han tar pomalidomid eller kort tid etter at han har sluttet å ta pomalidomid.
- Nødvendige tiltak ved graviditet
 - Instruksjoner om å stoppe behandlingen med pomalidomid straks dersom det er mistanke om graviditet
 - Nødvendigheten av å oppsøke lege som er spesialisert eller erfaren i teratologi og diagnostisering av dette for evaluering og rådgivning
 - Detaljert informasjon om lokal kontakt for rapportering av mistenkt graviditet
 - Skjema for graviditetsrapportering
- Pasientbekreftelsesskjema for å sikre at pasientene får korrekt rettleiding vedrørende behandling, prevensjonsmetoder og prevensjon mot graviditet passende for deres kjønn og fertilitetsstatus
- Skjemaer for rapportering av bivirkninger

Opplysningsbrosjyrer for pasienter

Det bør finnes 3 typer opplysningsbrosjyrer for pasienter:

- Brosjyre for kvinnelige fertile pasienter og deres partnere
- Brosjyre for kvinnelige pasienter som ikke er fertile
- Brosjyre for mannlige pasienter

Alle pasientbrosjyrer bør inneholde følgende elementer:

- At pomalidomid er teratogent hos dyr og er forventet å være teratogent hos mennesker
- At pomalidomid kan forårsake nøytropeni og trombocytopeni, og nødvendigheten av regelmessige blodprøver
- Beskrivelse av pasientkortet og nødvendigheten av det
- Destruksjon av uønskede legemidler
- Veiledning i håndtering av pomalidomid for pasienter, omsorgspersoner og familiemedlemmer
- Nasjonale eller andre gjeldende spesifikke forskrifter for at det skal kunne gis resept på

pomalidomid

- At pasienten ikke skal gi pomalidomid til andre
- At pasienten ikke skal gi blod under behandlingen (inkludert perioder med avbrutt dosering) og i 7 dager etter seponering av pomalidomidbehandling
- At pasienten bør fortelle legen om eventuelle bivirkninger

Følgende informasjon skal også stå i den aktuelle brosjyren:

Brosjyre for kvinnelige fertile pasienter

- Nødvendigheten av å hindre fostereksponeering
- Beskrivelse av PPP
- Nødvendigheten av effektiv prevensjon og definisjon av effektiv prevensjon
- Graviditetstestregime
 - Før behandlingen startes
 - Under behandlingen (inkludert avbrutt dosering), hver 4. uke unntatt ved bekreftet eggledersterilisering
 - Etter avsluttet behandling
- Nødvendigheten av å stoppe behandlingen med pomalidomid straks dersom det er mistanke om graviditet
- Nødvendigheten av å ta kontakt med lege straks dersom det er mistanke om graviditet.

Brosjyre for mannlige pasienter

- Nødvendigheten av å hindre fostereksponeering
- Nødvendigheten av å bruke kondomer hvis den seksuelle partneren er en gravid eller fertil kvinne (selv om mannen er vasektomert)
 - Under behandling med pomalidomid (inkludert avbrutt dosering)
 - I 7 dager etter siste dose.
- At pasienten skal informere sin behandlende lege om det umiddelbart hvis partneren blir gravid
- At han ikke skal gi sæd eller sperm under behandlingen (inkludert perioder med avbrutt dosering) og i 7 dager etter seponering av pomalidomidbehandling

Pasientkort

Pasientkortet skal inneholde følgende elementer:

- Bekreftelse av at korrekt rettledning har funnet sted
- Dokumentasjon av fertilitetsstatus
- Datoer for og resultater av graviditetstester

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Å gjennomføre en ikke-intervensjonsregistrering etter autorisasjon hos pasienter behandlet med pomalidomid ved residiverende og refraktær myelomatose, for å overvåke forekomst av bivirkninger og overvåke implementering og compliance med Celgenes graviditetsforebyggende program samt ikke godkjent bruk og kontrollert distribusjonssystem på landsbasis som avtalt med vedkommende nasjonale myndighet.	Sluttrapport fra klinisk studie: 31. august 2023

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imnovid 1 mg harde kapsler

pomalidomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 1 mg pomalidomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

21 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

ADVARSEL: Risiko for alvorlige fosterskader. Skal ikke brukes ved graviditet eller amming. Du må følge det graviditetsforebyggende programmet for Imnovid.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel skal returneres til apoteket.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/850/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Imnovid 1 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)
BLISTERPAKNINGER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Innovid 1 mg harde kapsler

pomalidomid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celgene Europe Ltd.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imnovid 2 mg harde kapsler

pomalidomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 2 mg pomalidomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

21 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

ADVARSEL: Risiko for alvorlige fosterskader. Skal ikke brukes ved graviditet eller amming. Du må følge det graviditesforebyggende programmet for Imnovid.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel skal returneres til apoteket.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/850/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Imnovid 2 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)
BLISTERPAKNINGER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Innovid 2 mg harde kapsler

pomalidomid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celgene Europe Ltd.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imnovid 3 mg harde kapsler

pomalidomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 3 mg pomalidomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

21 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

ADVARSEL: Risiko for alvorlige fosterskader. Skal ikke brukes ved graviditet eller amming. Du må følge det graviditetsforebyggende programmet for Imnovid.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel skal returneres til apoteket.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/850/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Imnovid 3 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)
BLISTERPAKNINGER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Innovid 3 mg harde kapsler

pomalidomid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celgene Europe Ltd.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imnovid 4 mg harde kapsler

pomalidomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 4 mg pomalidomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

21 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

ADVARSEL: Risiko for alvorlige fosterskader. Skal ikke brukes ved graviditet eller amming. Du må følge det graviditetsforebyggende programmet for Imnovid.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel skal returneres til apoteket.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/850/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Imnovid 4 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)
BLISTERPAKNINGER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Innovid 4 mg harde kapsler

pomalidomid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celgene Europe Ltd.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Imnovid 1 mg harde kapsler

Imnovid 2 mg harde kapsler

Imnovid 3 mg harde kapsler

Imnovid 4 mg harde kapsler

pomalidomid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Imnovid forventes å forårsake alvorlige fosterskader og kan medføre død hos et ufødt barn. Bruk ikke dette legemidlet dersom du er gravid eller kan bli gravid. Du må følge prevensjonsrådene beskrevet i dette pakningsvedlegget.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Imnovid er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Imnovid
3. Hvordan du bruker Imnovid
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Imnovid
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Imnovid er og hva det brukes mot

Hva Imnovid er

Imnovid inneholder virkestoffet "pomalidomid". Dette legemidlet er beslektet med talidomid og tilhører en gruppe legemidler som påvirker immunsystemet (kroppens naturlige forsvar).

Hva Imnovid brukes mot

Imnovid brukes med et annet legemiddel kalt "deksametason" (et betennelsesdempende legemiddel) for å behandle voksne med en type kreft kalt "myelomatose". Det brukes hos personer med myelomatose som har forverret seg, til tross for at de har fått minst to andre typer behandling, inkludert legemidlene lenalidomid og bortezomib.

Hva er myelomatose?

Myelomatose er en type kreft som påvirker en spesiell type hvite blodceller (som kalles "plasmaceller"). Disse cellene vokser ukontrollert og ansamles i benmargen. Dette medfører skader i skjelettet og nyrene.

Myelomatose kan som regel ikke helbredes. Behandling kan imidlertid redusere sykdomstegnene og -symptomene eller få dem til å forsvinne en viss tid. Når dette skjer kalles det "respons".

Hvordan Imnovid virker

Når Imnovid brukes sammen med deksametason virker det på flere ulike måter:

- ved å hindre myelomcellene i å utvikle seg

- ved å stimulere immunsystemet til å angripe kreftcellene
- ved å stanse dannelsen av blodkar som forsyner kreftcellene.

Når Imnovid brukes sammen med deksametason kan det forhindre at myelomatose forverres:

- Når Imnovid ble brukt sammen med deksametason hindret det myelomatose i å komme tilbake i gjennomsnittlig opptil 16 uker sammenlignet med 8 uker for pasienter som bare brukte deksametason.

2. Hva du må vite før du bruker Imnovid

Bruk ikke Imnovid:

- dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, dette fordi **Imnovid forventes å skade ufødte barn.** (Menn og kvinner som tar dette legemidlet må lese avsnittet "Graviditet, prevensjon og amming – informasjon til kvinner og menn" nedenfor).
- dersom du er i stand til å bli gravid, med mindre du iverksetter alle nødvendige tiltak for å hindre at du blir gravid (se "Graviditet, prevensjon og amming – informasjon til kvinner og menn"). Dersom du er i stand til å bli gravid, vil legen din ved hver forskrivning notere at de nødvendige tiltak er iverksatt, og bekrefte dette.
- dersom du er allergisk overfor pomalidomid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Dersom du tror at du kan være allergisk, må du rådføre deg med legen.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Imnovid hvis du er usikker på om noen av de ovennevnte tilstandene gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Imnovid dersom:

- du noen gang har hatt blodpropp. Under behandlingen med Imnovid vil du ha økt risiko for å få blodpropp i venene og arteriene. Legen kan anbefale at du tar tilleggsbehandlinger (f.eks. warfarin) eller senker dosen av Imnovid for å redusere sjansen for at du får blodpropp.
- du noen gang har hatt en allergisk reaksjon, som utslett, kløe, hevelser, svimmelhet eller pustevansker, ved bruk av beslektede legemidler kalt "talidomid" eller "lenalidomid".
- du har hatt et hjerteinfarkt, har hjertesvikt, har pustevansker, eller dersom du røyker, har høyt blodtrykk eller høyt kolesterolnivå.
- du har en stor samlet svulstmengde i kroppen, inkludert benmargen. Dette kan gi en tilstand hvor svulsten brytes ned og gir uvanlige blodnivåer av stoffer som kan medføre nyresvikt. Du kan også få uregelmessige hjerteslag. Denne tilstanden kalles tumorlysesyndrom.
- du har eller har hatt nevropati (nerveskade som forårsaker prikking eller smerter i hender eller føtter).
- du har eller noen gang har hatt en hepatitt B-infeksjon. Behandling med Imnovid kan føre til at hepatitt B-viruset blir aktivt igjen hos pasienter som bærer viruset, slik at det oppstår en ny infeksjon. Legen bør sjekke om du noen gang har hatt hepatitt B-infeksjon.

Det er viktig å være oppmerksom på at pasienter med myelomatose som behandles med pomalidomid også kan få andre krefttyper, og derfor skal legen din nøye overveie nytte og risiko når du får forskrevet dette legemidlet.

Ved slutten av behandlingen skal du levere alle ubrukte kapsler tilbake til apoteket.

Graviditet, prevensjon og amming, informasjon til kvinner og menn

Følgende må oppfylles som beskrevet i det graviditetsforebyggende programmet for Imnovid.

Kvinner og menn som bruker Imnovid må ikke bli gravide eller bli fedre. Dette fordi pomalidomid forventes å skade det ufødte barnet. Du og partneren din skal bruke effektive prevensjonsmetoder ved bruk av dette legemidlet.

Kvinner

Bruk ikke Imnovid dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette fordi dette legemidlet forventes å skade det ufødte barnet. Før du starter behandlingen, må du informere legen hvis du er i stand til å bli gravid, selv om du tror at det er usannsynlig.

Dersom du er i stand til å bli gravid:

- må du bruke effektive prevensjonsmetoder i 4 uker før behandlingsstart, hele tiden mens du tar behandlingen og inntil 4 uker etter at behandlingen er avsluttet. Rådfør deg med legen om beste prevensjonsmetode for deg.
- hver gang legen skriver en resept til deg, kommer han til å forsikre seg om at du forstår de nødvendige tiltakene som må gjennomføres for å hindre graviditet.
- kommer legen til å sørge for graviditetstester før behandling, hver 4. uke under behandlingen og 4 uker etter at behandlingen er avsluttet

Dersom du blir gravid til tross for prevensjonstiltakene:

- må du avbryte behandlingen umiddelbart og rådføre deg med legen din omgående

Amming:

Det er ikke kjent om Imnovid overføres til morsmelk hos mennesker. Informer legen din dersom du ammer eller har tenkt å amme. Legen vil gi deg råd om du skal slutte eller fortsette å amme.

Menn

Imnovid overføres til mannens sæd.

- Dersom din partner er gravid eller i stand til å bli gravid, må du bruke kondom hele tiden under behandlingen og i 7 dager etter at behandlingen er avsluttet.
- Dersom partneren din blir gravid mens du bruker Imnovid, skal du omgående informere legen din. Partneren din skal også informere sin lege omgående.

Du skal ikke donere sæd eller sperm under behandlingen og i 7 dager etter at behandlingen er avsluttet.

Bloddonasjon og blodprøver

Du må ikke donere blod under behandlingen og i 7 dager etter at behandlingen er avsluttet.

Det vil bli tatt regelmessige blodprøver av deg før og under behandlingen med Imnovid. Dette fordi medisinen din kan medføre en senkning av antallet blodceller som bekjemper infeksjoner (hvite blodceller) og av antallet celler som stopper blødning (blodplater).

Legen din skal be deg få tatt en blodprøve:

- før behandlingen
- hver uke i løpet av de første 8 ukene av behandlingen
- deretter minst én gang hver måned så lenge du bruker Imnovid.

Som følge av disse prøvene, kan legen endre dosen av Imnovid eller avbryte behandlingen. Legen kan også endre dosen eller stoppe behandlingen på bakgrunn av din allmenntilstand.

Barn og ungdom

Imnovid er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Imnovid

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette fordi Imnovid kan påvirke visse andre legemidlers virkemåte. Visse andre legemidler kan også påvirke virkemåten til Imnovid.

Du må spesielt rådføre deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Imnovid dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- visse soppmidler som ketokonazol
- visse antibiotika (for eksempel ciprofloksacin, enoksacin)
- visse antidepressiva som fluvoksamin

Kjøring og bruk av maskiner

Enkelte personer kan bli trette, svimle, føle at de vil besvime, bli forvirret eller mindre oppmerksomme mens de bruker Imnovid. Ikke kjør eller bruk verktøy eller maskiner dersom dette skjer deg.

3. Hvordan du bruker Imnovid

Imnovid skal gis til deg av en lege med erfaring innen behandling av myelomatose. Imnovid tas i kombinasjon med et annet legemiddel som kalles deksametason. Se pakningsvedlegget som følger med deksametason for ytterligere informasjon om dets bruk og virkninger. Bruk alltid legemidlene dine nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Imnovid og deksametason tas i behandlingssykluser.

- Hver syklus varer 28 dager (4 uker).

Hvor mye du skal ta

Imnovid

Den anbefalte dosen av Imnovid er 4 mg én gang daglig. I hver 4-ukerssyklus skal Imnovid tas én gang daglig i 3 uker, etterfulgt av en ukes pause. Dette innebærer:

- Dag 1 til 21: ta Imnovid én gang daglig.
- Dag 22 til 28: ta ikke Imnovid.

Deksametason

Den vanlige startdosen av deksametason er 40 mg daglig. I hver 4-ukerssyklus skal en dose av deksametason tas kun første dag i hver uke. Dette innebærer:

- Dag 1, 8, 15 og 22 av hver syklus: ta en dose av deksametason.
- Dag 2 til 7, 9 til 14, 16 til 21 og 23 til 28: ta ikke deksametason.

Eldre pasienter

Hos pasienter over 75 år reduseres den vanlige startdosen av deksametason til 20 mg daglig.

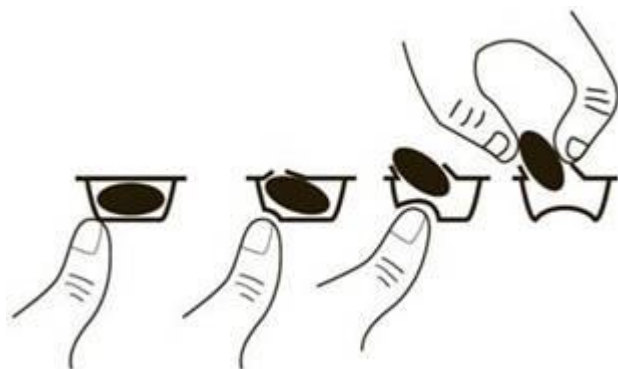
Etter at du har fullført en syklus skal du starte på en ny.

Det kan hende at legen din må redusere dosen av Imnovid eller deksametason eller avbryte behandlingen basert på blodprøvesvarene dine, allmenntilstanden din, andre legemidler du tar (f.eks. ciprofloksacin, enoksacin og fluvoksamin) og om du får bivirkninger (særlig utslett eller hevelser) av behandlingen. Dersom du har lever- eller nyreproblemer kommer legen til å sjekke tilstanden din svært grundig mens du får dette legemidlet.

Hvordan og når du skal ta Imnovid

- Ikke knus, åpne eller tygg kapslene. Dersom pulver fra en ødelagt Imnovid kapsel kommer i kontakt med huden, skal huden omgående vaskes grundig med såpe og vann.
- Svelg kapslene hele, helst med vann.
- Du kan ta kapslene med eller uten mat.
- Ta Imnovid på omtrent samme tid hver dag.

For å ta kapselen ut av blisterpakningen, press den gjennom folien ved å trykke bare den ene enden av kapselen ut. Ikke trykk på midten av kapselen da dette kan ødelegge den.



Legen din gir deg råd om hvordan og når du skal ta Imnovid dersom du har nyreproblemer og får dialysebehandling.

Varighet av behandling med Imnovid

Du skal fortsette med behandlingssyklusene til legen din ber deg slutte.

Dersom du tar for mye av Imnovid

Dersom du tar for mye av Imnovid, må du omgående informere lege eller oppsøke nærmeste sykehus. Ta med deg legemiddelpakningen.

Dersom du har glemt å ta Imnovid

Dersom du har glemt å ta Imnovid en dag når du skulle ha tatt det, skal du ta neste kapsel som vanlig neste dag. Ikke øk antall kapsler du tar som erstatning for inntak av Imnovid foregående dag.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Alvorlige bivirkninger som kan ramme flere enn 1 av 10 personer

Slutt å ta Imnovid og oppsøk lege omgående, dersom du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger. Du kan trenge akutt medisinsk behandling

- Feber, sår hals, hoste eller andre infeksjonstegn (som følge av redusert antall hvite blodlegemer, som bekjemper infeksjon).
- Blødninger eller blåmerker uten årsak, inkludert neseblødninger og blødninger fra tarmen eller magesekken (som følge av påvirkning av blodlegemer som kalles "blodplater").
- Brystsmerter eller bensmerter og hevelser, spesielt i nedre del av bena eller leggene (forårsaket av blodpropp).
- Kortpustethet (fra alvorlig luftveisinfeksjon, lungebetennelse, hjertesvikt eller blodpropp).
- Hevelse i ansikt, lepper, tunge og svelg, som kan medføre pustevansker (på grunn av en alvorlig allergisk reaksjon som kalles angioødem).

Andre mindre vanlige alvorlige bivirkninger

- Tilbakefall av hepatitt B-infeksjon, som kan forårsake gulfarging av huden og øynene, mørkebrun urin, smerter på høyre side av magen, feber, kvalme eller oppkast. Kontakt lege umiddelbart hvis du merker noen av disse symptomene.
- Visse former for hudkreft (plateepitelkarsinom og basalcellekarsinom), som kan forårsake endringer i hudens utseende samt utvekster i huden. Hvis du merker endringer i huden mens du tar Imnovid, må du informere legen så raskt som mulig.

Andre bivirkninger

Svært vanlige: kan ramme flere enn 1 av 10 personer

- Infeksjon i lungene.

- Redusert antall røde blodceller, noe som kan forårsake anemi som medfører tretthet og svakhet.
- Nedsatt appetitt.
- Kortpustethet (åndenød).
- Forstoppelse, diaré eller kvalme.
- Muskelspasmer, bensmerter.
- Hevelse i kroppen, inkludert hevelse i hender og føtter.

Vanlige: kan ramme inntil 1 av 10 personer

- Blødninger inni hodet
- Infeksjoner i nese, bihuler og svelg.
- Raske og uregelmessige hjerteslag (atrieflimmer).
- Hjerterinfarkt (brystsmerter med stråling til armer, hals, kjeve, klamhet og åndenød, kvalme eller oppkast).
- Elveblest (urtikaria).
- Et fall i antall røde og hvite blodceller og blodplater på samme tid (pancytopeni). Du vil være mer utsatt for blødninger og blåmerker. Du kan føle deg trett og svak, og bli kortpustet. Du er også mer utsatt for å få infeksjoner.
- En infeksjon i blodet forårsaket av bakterier.
- Høyt kaliumnivå i blodet, som kan forårsake unormal hjerterytme.
- Lavt natriumnivå i blodet, som kan forårsake tretthet og forvirring, muskelrykninger, kramper (epileptiske anfall) eller koma.
- Høyt urinsyrenivå i blodet, som kan forårsake urinsyregikt (en form for leddgikt).
- Forvirring.
- Tap av bevissthet.
- Nummenhet, kribling eller brennende følelse i huden, smerter i hender eller føtter, svimmelhet, skjelving.
- En spinnende følelse i hodet, som gjør det vanskelig å reise seg opp og bevege seg normalt.
- Oppkast.
- Utslett.
- Kløende hud.
- Nyresvikt.
- Manglende vannlatingsevne.
- Smerter i bekkenet.
- Unormale leverprøver.
- Helvetesild.

Mindre vanlige: kan ramme inntil 1 av 100 personer

- Hjerneslag.
- Leverbetennelse (hepatitt), som kan forårsake kløende hud, gulfarging av huden og det hvite i øynene (gulsott), blek avføring, mørk urin og magesmerter.
- Nedbrytning av kreftceller som medfører frisetting av giftige stoffer i blodstrømmen (tumorlysesyndrom). Dette kan medføre nyreproblemer.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Imnovid

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Bruk ikke Imnovid hvis du oppdager skader eller tegn på manipulering av legemiddelpakningen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Ikke anvendt legemiddel skal returneres til apoteket når behandlingen avsluttes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Imnovid

- Virkestoff er pomalidomid
- Andre innholdsstoffer er mannitol, pregelatinisert stivelse og natriumstearylfumarat

Imnovid 1 mg hard kapsel:

- Hver kapsel inneholder 1 mg pomalidomid.
- Kapselskallet inneholder: gelatin, titandioksid (E171), indigotin (E132), gult jernoksid (E172) og hvit og svart trykkfarge.
- Trykkfargen inneholder: skjellakk, titandioksid (E171), simetikon, propylenglykol (E1520) og ammoniumhydroksid (E527) (hvit trykkfarge), og skjellakk, jernoksid svart (E172), propylenglykol (E1520) og ammoniumhydroksid (E527) (svart trykkfarge).

Imnovid 2 mg hard kapsel:

- Hver kapsel inneholder 2 mg pomalidomid.
- Kapselskallet inneholder: gelatin, titandioksid (E171), indigotin (E132), gult jernoksid (E172), erytrosin (E127) og hvit trykkfarge.
- Trykkfargen inneholder: hvit trykkfarge - skjellakk, titandioksid (E171), simetikon, propylenglykol (E1520) og ammoniumhydroksid (E527).

Imnovid 3 mg hard kapsel:

- Hver kapsel inneholder 3 mg pomalidomid.
- Kapselskallet inneholder: gelatin, titandioksid (E171), indigotin (E132), gult jernoksid (E172) og hvit trykkfarge.
- Trykkfargen inneholder: hvit trykkfarge - skjellakk, titandioksid (E171), simetikon, propylenglykol (E1520) og ammoniumhydroksid (E527).

Imnovid 4 mg hard kapsel:

- Hver kapsel inneholder 4 mg pomalidomid.
- Kapselskallet inneholder: gelatin, titandioksid (E171), indigotin (E132), briljantblå FCF (E133) og hvit trykkfarge.
- Trykkfargen inneholder: hvit trykkfarge - skjellakk, titandioksid (E171), simetikon, propylenglykol (E1520) og ammoniumhydroksid (E527).

Hvordan Imnovid ser ut og innholdet i pakningen

Imnovid 1 mg hard kapsel: Mørkeblå, ugjennomsiktig topp og gul, ugjennomsiktig bunn, med "POML 1 mg" påtrykt.

Imnovid 2 mg hard kapsel: Mørkeblå, ugjennomsiktig topp og oransje, ugjennomsiktig bunn, med "POML 2 mg" påtrykt.

Imnovid 3 mg hard kapsel: Mørkeblå, ugjennomsiktig topp og grønn, ugjennomsiktig bunn, med "POML 3 mg" påtrykt.

Imnovid 4 mg hard kapsel: Mørkeblå, ugjennomsiktig topp og blå, ugjennomsiktig bunn, med "POML 4 mg" påtrykt.

Hver pakning inneholder 21 kapsler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannia

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert i

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.