

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imnovid 1 mg hårde kapsler
Imnovid 2 mg hårde kapsler
Imnovid 3 mg hårde kapsler
Imnovid 4 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Imnovid 1 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 1 mg pomalidomid.

Imnovid 2 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 2 mg pomalidomid.

Imnovid 3 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 3 mg pomalidomid.

Imnovid 4 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 4 mg pomalidomid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel

Imnovid 1 mg hårde kapsler

Mørkeblå, uigennemsigtig overdel og gul, uigennemsigtig underdel, præget med "POML" med hvidt blæk og "1 mg" med sort blæk, størrelse 3, hård gelatinekapsel.

Imnovid 2 mg hårde kapsler

Mørkeblå, uigennemsigtig overdel og orange, uigennemsigtig underdel, præget med "POML 2 mg" med hvidt blæk, størrelse 1, hård gelatinekapsel.

Imnovid 3 mg hårde kapsler

Mørkeblå, uigennemsigtig overdel og grøn, uigennemsigtig underdel, præget med "POML 3 mg" med hvidt blæk, størrelse 1, hård gelatinekapsel.

Imnovid 4 mg hårde kapsler

Mørkeblå, uigennemsigtig overdel og blå, uigennemsigtig underdel, præget med "POML 4 mg" med hvidt blæk, størrelse 1, hård gelatinekapsel.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Innovid er i kombination med bortezomib og dexamethason indiceret til behandling af voksne patienter med myelomatose, som allerede har fået mindst et behandlingsprogram, herunder lenalidomid.

Innovid er i kombination med dexamethason indiceret til behandling af voksne patienter med relaps og refraktær myelomatose, som allerede har fået mindst to behandlingsprogrammer, herunder både lenalidomid og bortezomib, og som udviste sygdomsprogression under den sidste behandling.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal indledes og monitoreres under supervision af læger med erfaring i behandling af myelomatose.

Doseringen fortsættes eller justeres baseret på kliniske og laboratoriemæssige fund (se pkt. 4.4).

Dosering

Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason

Den anbefalede startdosis af pomalidomid er 4 mg taget oralt én gang dagligt på dag 1 til 14 i gentagne cyklusser af 21-dages varighed.

Pomalidomid administreres i kombination med bortezomib og dexamethason som vist i tabel 1.

Den anbefalede startdosis af bortezomib er 1,3 mg/m² intravenøst eller subkutant én gang dagligt på dagene vist i tabel 1. Den anbefalede dosis af dexamethason er 20 mg taget oralt én gang dagligt på dagene vist i tabel 1.

Behandling med pomalidomid kombineret med bortezomib og dexamethason bør gives, indtil der opstår sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Tabel 1. Anbefalet doseringsskema for pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason

Cyklus 1-8	Dag (af en 21-dages cyklus)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomid (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•			•				•			•										
Dexamethason (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									
Cyklus 9 og fremover	Dag (af en 21-dages cyklus)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomid (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•							•													
Dexamethason (20 mg) *	•	•						•	•												

* For patienter > 75 år, se specielle populationer.

Dosisjustering eller dosisafbrydelse af pomalidomid

For at påbegynde en ny cyklus af pomalidomid skal neutrofiltallet være $\geq 1 \times 10^9/l$, og trombocytallet skal være $\geq 50 \times 10^9/l$.

Instruktioner i dosisafbrydelse eller dosisreduktion for pomalidomid-relaterede bivirkninger er angivet i tabel 2, og dosisniveauerne er defineret i tabel 3 nedenfor:

Tabel 2. Instruktioner i dosisjustering af pomalidomid[∞]

Toksicitet	Dosisjustering
<u>Neutropeni*</u> ANC** < 0,5 x 10 ⁹ /l eller febril neutropeni (feber ≥ 38,5 °C og ANC < 1 x 10 ⁹ /l)	Afbryd behandlingen med pomalidomid i resten af cyklussen. Kontrollér CBC*** ugentligt.
ANC vender tilbage til ≥ 1 x 10 ⁹ /l	Genoptag behandlingen med pomalidomid med et dosisniveau lavere end den tidligere dosis.
For hvert efterfølgende fald < 0,5 x 10 ⁹ /l	Afbryd behandlingen med pomalidomid.
ANC vender tilbage til ≥ 1 x 10 ⁹ /l	Genoptag behandlingen med pomalidomid med et dosisniveau lavere end den tidligere dosis.
<u>Trombocytopeni</u> Trombocytaltal < 25 x 10 ⁹ /l	Afbryd behandlingen med pomalidomid i resten af cyklussen. Kontrollér CBC*** ugentligt.
Trombocytaltallet vender tilbage til ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Genoptag behandlingen med pomalidomid med et dosisniveau lavere end den tidligere dosis.
For hvert efterfølgende fald < 25 x 10 ⁹ /l	Afbryd behandlingen med pomalidomid.
Trombocytaltallet vender tilbage til ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Genoptag behandlingen med pomalidomid med et dosisniveau lavere end den tidligere dosis.
<u>Udslæt</u> Udslæt = grad 2-3	Overvej dosisafbrydelse eller seponering af behandlingen med pomalidomid.
Udslæt = grad 4 eller vabler (herunder angioødem, anafylaksi, eksfoliativt eller bulløst udslæt, eller hvis der er mistanke om Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) eller lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS))	Permanent seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).
<u>Andet</u> Andet ≥ grad 3 pomalidomid-relaterede bivirkninger	Afbryd behandlingen med pomalidomid i resten af cyklussen. Genoptag med et dosisniveau lavere end den tidligere dosis i den næste cyklus (bivirkningen skal have fortaget sig eller være bedret til ≤ grad 2, før doseringen genstartes).

[∞] Instruktionerne i dosisjustering i denne tabel gælder for pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason og for pomalidomid i kombination med dexamethason.

*I tilfælde af neutropeni bør lægen overveje at anvende vækstfaktorer.

**ANC – absolut neutrofilantal,

***CBC – komplet blodtælling.

Tabel 3. Pomalidomid dosisreduktion[∞]

Dosisniveau	Oral pomalidomiddosis
Startdosis	4 mg
Dosisniveau -1	3 mg
Dosisniveau -2	2 mg
Dosisniveau -3	1 mg

[∞]Dosisreduktionen i denne tabel gælder for pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason og for pomalidomid i kombination med dexamethason.

Hvis der opstår bivirkninger efter dosisreduktion til 1 mg, bør behandlingen seponeres.

Potente CYP1A2-hæmmere

Hvis potente CYP1A2-hæmmere (f.eks. ciprofloxacin, enoxacin og fluvoxamin) administreres sammen med pomalidomid, skal dosis af pomalidomid reduceres med 50 % (se pkt. 4.5 og 5.2).

Dosisjustering eller dosisafbrydelse af bortezomib

For instruktioner i dosisafbrydelser eller -reduktioner for bortezomib-relaterede bivirkninger, henvises lægerne til produktresuméet for bortezomib.

Dosisjustering eller dosisafbrydelse af dexamethason

Instruktioner i dosisafbrydelser eller -reduktioner for lavdosis-dexamethason-relaterede bivirkninger er anført i tabel 4 og 5 nedenfor. Beslutninger om dosisafbrydelse eller dosisgenoptagelse sker efter lægens skøn i henhold til produktresuméet.

Tabel 4. Instruktioner i dosisjustering af dexamethason

Toksicitet	Dosisjustering
Dyspepsi = grad 1-2	Oprethold dosis og behandl med histamin- (H_2 -) blokker eller tilsvarende. Reducer med et dosisniveau, hvis symptomerne varer ved.
Dyspepsi $\geq$ grad 3	Afbryd dosis, indtil symptomerne kontrolleres. Tilføj H_2 -blokker eller tilsvarende og genoptag med et dosisniveau lavere end den tidligere dosis.
Ødem $\geq$ grad 3	Anvend diuretika som nødvendigt og reducer dosis med et dosisniveau.
Forvirring og humørsvingninger $\geq$ grad 2	Afbryd dosis, indtil symptomerne forsvinder. Genoptag med et dosisniveau lavere end den tidligere dosis.
Muskelsvaghed $\geq$ grad 2	Afbryd dosis, indtil muskelsvaghed $\leq$ grad 1. Genoptag med et dosisniveau lavere end den tidligere dosis.
Hyperglykæmi $\geq$ grad 3	Reducer dosis med et dosisniveau. Behandl med insulin eller orale antidiabetika efter behov.
Akut pankreatitis	Seponer dexamethason fra behandlingsprogrammet.
Andre $\geq$ grad 3 dexamethason-relaterede bivirkninger	Stop behandlingen med dexamethason, indtil bivirkningen er bedret til $\leq$ grad 2. Genoptag med et dosisniveau lavere end den tidligere dosis.

Hvis toksiciteterne varer længere end 14 dage, skal dexamethason-dosis genoptages med et dosisniveau lavere end den tidligere dosis.

Tabel 5. Dexamethason dosisreduktion

Dosisniveau	≤ 75 år Dosis (cyklus 1-8: Dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 i en 21-dages cyklus Cyklus ≥ 9: Dag 1, 2, 8, 9 i en 21-dages cyklus)	> 75 år Dosis (cyklus 1-8: Dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 i en 21-dages cyklus Cyklus ≥ 9: Dag 1, 2, 8, 9 i en 21-dages cyklus)
Startdosis	20 mg	10 mg
Dosisniveau -1	12 mg	6 mg
Dosisniveau -2	8 mg	4 mg

Dexamethason bør seponeres, hvis patienten ikke kan tåle 8 mg, hvis ≤ 75 år, eller 4 mg, hvis > 75 år.

I tilfælde af permanent seponering af en eller flere af komponenterne af behandlingsprogrammet, fortsættes de resterende lægemidler efter lægens skøn.

Pomalidomid i kombination med dexamethason

Den anbefalede startdosis af pomalidomid er 4 mg taget oralt én gang dagligt på dag 1 til 21 i hver cyklus af 28-dages varighed.

Den anbefalede dosis af dexamethason er 40 mg taget oralt én gang dagligt på dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dages cyklus.

Behandling med pomalidomid kombineret med dexamethason bør gives, indtil der opstår sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Dosisjustering eller dosisafbrydelse af pomalidomid

Instruktioner i dosisafbrydelser eller -reduktioner for pomalidomid relaterede bivirkninger er anført i tabel 2 og 3 nedenfor.

Dosisjustering eller dosisafbrydelse af dexamethason

Instruktioner i dosisjustering for dexamethason-relaterede bivirkninger er anført i tabel 4. Instruktioner i dosisreduktion for dexamethason-relaterede bivirkninger er anført i tabel 6 nedenfor. Beslutningerne om dosisafbrydelse/genoptagelse er imidlertid op til lægens skøn i henhold til det gældende produktresumé.

Tabel 6. Dexamethason dosisreduktion

Dosisniveau	≤ 75 år	> 75 år
	Dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dages cyklus	Dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dages cyklus
Startdosis	40 mg	20 mg
Dosisniveau -1	20 mg	12 mg
Dosisniveau -2	10 mg	8 mg

Dexamethason bør seponeres, hvis patienten ikke kan tåle 10 mg, hvis ≤ 75 år, eller 8 mg, hvis > 75 år.

Specielle populationer

Ældre

Dosisjustering af pomalidomid er ikke nødvendig.

Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason

For patienter > 75 år er startdosis af dexamethason:

- For cyklus 1 til 8: 10 mg én gang dagligt på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i hver 21-dages behandlingscyklus
- For cyklus 9 og fremover: 10 mg én gang dagligt på dag 1, 2, 8 og 9 i hver 21-dages behandlingscyklus.

Pomalidomid i kombination med dexamethason

For patienter > 75 år er startdosis af dexamethason:

- 20 mg én gang dagligt på dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dages cyklus.

Nedsat leverfunktion

Patienter med total serum bilirubin > 1,5 ULN (øvre normalgrænse) blev ekskluderet fra de kliniske studier. Nedsat leverfunktion har en beskeden indvirkning på pomalidomids farmakokinetik (se pkt. 5.2). Justering af startdosis af pomalidomid er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion, defineret i henhold til Child-Pugh-kriterier. Patienter med nedsat leverfunktion bør dog overvåges nøje for bivirkninger, og dosis af pomalidomid bør reduceres eller behandlingen afbrydes, såfremt det er nødvendigt.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af pomalidomid er ikke nødvendig for patienter med nedsat nyrefunktion. På dage med hæmodialyse bør patienterne tage deres pomalidomiddosis efter hæmodialyse.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende pomalidomid hos den pædiatriske population i alderen 0-17 år til indikationen myelomatose.

Uden for dets godkendte indikationer er pomalidomid blevet undersøgt hos børn i alderen 4 til 18 år med recidiverende eller progredierende hjernetumorer. Ud fra studieresultaterne kunne det imidlertid ikke konkluderes, at fordelene ved en sådan brug opvejer risiciene. De nuværende tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Administration

Oral anvendelse.

Innovid hårde kapsler bør tages oralt på samme tidspunkt hver dag. Kapslerne må ikke åbnes, knækkes eller tygges (se pkt. 6.6). Kapslerne skal bør sluges hele, helst med vand, enten sammen med eller uden mad. Hvis patienten glemmer at tage en dosis pomalidomid en dag, skal patienten tage den normale, ordinerede dosis på det normale tidspunkt den efterfølgende dag. Patienterne bør ikke justere dosis for at erstatte en tidligere glemt dosis.

Det anbefales kun at trykke på den ene ende af kapslen for at få den ud af blisteren. Derved nedsættes risikoen for at deformere eller knække kapslen.

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet.
- Kvinder i den fertile alder, medmindre alle betingelserne i "Programmet til svangerskabsforebyggelse" er opfyldt (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Mandlige patienter, der ikke kan følge eller overholde de påkrævede præventionsmetoder (se pkt. 4.4).
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Teratogenicitet

Pomalidomid må ikke tages under graviditet, da der forventes en teratogen virkning. Pomalidomid er strukturelt i familie med thalidomid. Thalidomid er kendt som et teratogent stof hos mennesker og forårsager svære livstruende fødselsdefekter. Det blev fundet, at pomalidomid var teratogent hos både rotter og kaniner, når det blev administreret i perioden med major organogenese (se pkt. 5.3).

Betingelserne i "Programmet til svangerskabsforebyggelse" skal overholdes af alle patienter, medmindre der er pålidelige beviser for, at patienten ikke er i den fertile alder.

Kriterier for, at kvinder ikke er i den fertile alder

En kvindelig patient eller en kvindelig partner til en mandlig patient betragtes som ikke at være i den fertile alder, hvis hun opfylder mindst et af følgende kriterier:

- Alder ≥ 50 år med naturlig amenorré i ≥ 1 år (amenorré som følge af cancerbehandling eller under amning udelukker ikke fertilitet)
- Tidlig menopause bekræftet af en speciallæge i gynækologi
- Tidligere bilateral salpingo-ooforektomi eller hysterektomi
- XY-genotype, Turner-syndrom, uterus-agenesi.

Rådgivning

Pomalidomid er kontraindiceret til kvinder i den fertile alder, medmindre alle følgende kriterier opfyldes:

- Kvinden er oplyst om og har indsigt i den forventede teratogene risiko for det ufødte barn
- Kvinden forstår nødvendigheden af en sikker, uafbrudt kontraception i mindst 4 uger, før behandlingen indledes, under hele behandlingsforløbet og i mindst 4 uger efter behandlingens afslutning
- Selv hvis en kvinde i den fertile alder har amenorré, skal hun følge alle rådene om sikker kontraception

- Kvinden skal være i stand til at benytte effektive præventionsmetoder
- Kvinden har fået information om og forstår de potentielle følger af graviditet og nødvendigheden af omgående at søge læge, hvis der er risiko for graviditet
- Kvinden forstår nødvendigheden af at påbegynde behandlingen, så snart pomalidomid er blevet ordineret efter en negativ graviditetstest
- Kvinden forstår nødvendigheden af og accepterer at få foretaget en graviditetstest mindst hver 4. uge undtagen ved bekræftet æggeleder-sterilisation
- Kvinden bekræfter, at hun forstår risikoen og de nødvendige sikkerhedsforanstaltninger, som er forbundet med brugen af pomalidomid.

Den ordinerende læge skal for kvinder i den fertile alder sikre, at:

- Patienten overholder betingelserne i ”Programmet til svangerskabsforebyggelse”, herunder bekræftelse af, at patienten har et passende forståelsesniveau
- Patienten har anerkendt ovennævnte betingelser.

Farmakokinetiske data har vist, at pomalidomid er til stede i sæden under behandlingen hos mandlige patienter, som tager pomalidomid. Som forholdsregel og under hensyntagen til særlige patientpopulationer med potentiel forlænget eliminationstid, såsom ved nedsat leverfunktion, skal alle mandlige patienter, som tager pomalidomid, opfylde følgende betingelser:

- Han forstår den forventede teratogene risiko ved seksuelt samvær med en kvinde, som er gravid eller i den fertile alder.
- Han forstår nødvendigheden af at bruge kondom ved seksuelt samvær med en kvinde, som er gravid eller i den fertile alder, der ikke anvender sikker kontraception, under hele behandlingens varighed, under dosisafbrydelse og i 7 dage efter dosisafbrydelser og/eller seponering. Dette omfatter vasektomerede mænd, som bør bruge kondom ved seksuelt samvær med en kvinde, som er gravid eller i den fertile alder, da sædvæsken stadig kan indeholde pomalidomid, selvom den ikke indeholder spermatozoer.
- Han forstår, at hvis den kvindelige partner bliver gravid, mens han tager pomalidomid eller 7 dage efter, han er holdt op med at tage pomalidomid, skal han straks informere den behandlende læge, og at det anbefales, at den kvindelige partner bliver henvist til en læge med speciale eller erfaring i teratologi for evaluering og rådgivning.

Kontraception

Kvinder i den fertile alder skal benytte mindst en sikker kontraception i mindst 4 uger før pomalidomid-behandlingen, under behandlingen, og i mindst 4 uger efter behandlingen. Dette gælder selv i tilfælde af dosisafbrydelse, medmindre patienten forpligter sig til absolut og vedvarende seksuel afholdenhed, som bekræftes hver måned. Hvis patienten ikke benytter sikker kontraception, skal han/hun henvises til relevant uddannede sundhedspersoner for at få rådgivning om kontraception, således at kontraceptionen kan påbegyndes.

Følgende kan betragtes som eksempler på velegnede kontraceptionsmetoder:

- Implantat
- Spiral, som frigiver levonorgestrel
- Medroxyprogesteronacetat-depot
- Sterilisation ved lukning af æggelederne
- Seksuelt samleje kun med en vasektomeret mandlig partner. Vasektomien skal bekræftes af to negative sædanalyser
- Mini-piller kun med ægløsningshæmmende progestogen (f.eks. desogestrel)

På grund af den øgede risiko for venøs tromboemboli hos patienter med myelomatose, som tager pomalidomid og dexamethason, anbefales p-piller af kombinationstypen ikke (se også pkt. 4.5). Hvis en patient aktuelt anvender p-piller af kombinationstypen, bør patienten skifte til én af de ovenstående effektive metoder. Risikoen for venetrombose vedvarer i 4–6 uger efter ophør med p-piller af kombinationstypen. Virkningen af steroider til kontraception kan muligvis være nedsat ved samtidig behandling med dexamethason (se pkt. 4.5).

Implantater og spiraler, der afgiver levonorgestrel, forbindes med en øget infektionsrisiko på opsætningstidspunktet og uregelmæssig vaginal blødning. Det bør overvejes at give antibiotika profylaktisk, især til patienter med neutropeni.

Spiraler, som afgiver kobber, bør ikke bruges på grund af den potentielle risiko for infektion på opsætningstidspunktet og blodtabet ved menstruation, hvilket kan indebære en risiko for patienter med svær neutropeni eller svær trombocytopeni.

Graviditetstest

I overensstemmelse med lokal praksis skal der udføres lægeligt superviserede graviditetstests på kvinder i den fertile alder. Testene skal have en minimumfølsomhed på 25 mIE/ml og foretages som beskrevet nedenfor. Dette krav omfatter også kvinder i den fertile alder, som praktiserer absolut og vedvarende seksuel afholdenhed. Ideelt bør udførelse af graviditetstest, ordinerings og udlevering foregå samme dag. Udlevering af pomalidomid til kvinder i den fertile alder bør ske inden for 7 dage efter ordinerings.

Før behandling indledes

En lægeligt superviseret graviditetstest skal udføres enten under selve den konsultation, hvor patienten får ordineret pomalidomid, eller inden for de sidste 3 dage inden konsultationen hos den ordinerende læge. I begge tilfælde skal patienten have benyttet sikker kontrception i mindst 4 uger. Testen skal sikre, at patienten ikke er gravid, når hun indleder behandlingen med pomalidomid.

Opfølgning og afslutning af behandling

En lægeligt superviseret graviditetstest skal gentages mindst hver 4. uge, inklusive mindst 4 uger efter afslutning af behandlingen undtagen ved bekræftet æggeleder-sterilisation. Disse graviditetstests skal udføres enten under selve den konsultation, hvor patienten får ordineret lenalidomid, eller inden for de sidste 3 dage inden konsultationen hos den ordinerende læge.

Yderligere sikkerhedsforanstaltninger

Patienten skal instrueres i aldrig at give dette lægemiddel til andre personer og i at returnere eventuelt ikke anvendte kapsler på apoteket, når behandlingen er afsluttet.

Patienten må ikke donere blod, sæd eller sperm under behandlingen (herunder ved pausering af behandlingen) og i mindst 7 dage efter ophør med behandlingen med pomalidomid.

Sundhedspersoner og omsorgspersoner skal bære engangshandsker, når de håndterer blisteren eller kapslen. Kvinder, der er gravide eller tror, de kan være gravide, må ikke håndtere blisteren eller kapslen (se pkt. 6.6).

Undervisningsmaterialer, begrænsning for ordination og udlevering

Med henblik på at hjælpe patienter med at undgå føtal eksponering for pomalidomid vil indehaveren af markedsføringstilladelsen udlevere undervisningsmateriale til sundhedspersoner for at skærpe opmærksomheden på advarslerne vedrørende pomalidomids forventede teratogenicitet, for at rådgive om kontrception før behandlingen påbegyndes, og for at rådgive om nødvendigheden af graviditetstests. Den ordinerende læge skal informere patienten om den forventede teratogene risiko og om de strenge svangerskabsforebyggende forholdsregler, som er specificeret i "Programmet til svangerskabsforebyggelse" og udlevere patientbrochure, patientkort og/eller tilsvarende redskaber af relevans til patienten efter aftale med den nationale kompetente myndighed. Der er blevet implementeret et kontrolleret adgangsprogram i samarbejde med hver nationale kompetente myndighed, som omfatter brug af et patientkort og/eller tilsvarende redskaber til kontrol af ordination og/eller udlevering samt indsamling af information i forbindelse med indikationen for at monitorere *off label*-anvendelse nøje i det pågældende land. Ideelt bør graviditetstest, ordination og udlevering foregå samme dag. Udlevering af pomalidomid til kvinder i den fertile alder skal ske inden for 7 dage

efter ordination og efter en lægeligt overvåget negativ graviditetstest. Ordinationer til kvinder i den fertile alder kan være af en maksimal behandlingsvarighed på 4 uger i henhold til dosisregimerne for de godkendte indikationer (se pkt. 4.2), og ordinationer til alle andre patienter kan være af en maksimal behandlingsvarighed på 12 uger.

Hæmatologiske hændelser

Neutropeni var den hyppigst rapporterede grad 3 eller 4 hæmatologiske bivirkning hos patienter med relaps/refraktær myelomatose, efterfulgt af anæmi og trombocytopeni. Patienterne bør monitoreres for hæmatologiske bivirkninger, især neutropeni. Patienterne skal informeres om at rapportere febrile episoder øjeblikkeligt. Lægerne skal være på udkig efter tegn på blødning, herunder epistaxis, især ved samtidig anvendelse af lægemidler, der vides at øge risikoen for blødning (se pkt. 4.8). Fuldstændig blodtælling bør udføres ved *baseline*, ugentligt i de første 8 uger og derefter månedligt. Dosisjustering kan være nødvendig (se pkt. 4.2). Patienterne kan have behov for støttende behandling med blodprodukter og/eller vækstfaktorer.

Tromboemboliske hændelser

Patienter i behandling med pomalidomid enten i kombination med bortezomib og dexamethason eller i kombination med dexamethason har udviklet venøse tromboemboliske hændelser (hovedsageligt dyb venetrombose og lungeemboli) samt arterielle trombotiske hændelser (myokardieinfarkt og cerebrovaskulært anfald) (se pkt. 4.8). Patienter med kendte risikofaktorer for tromboemboli – herunder tidligere trombose – bør monitoreres nøje. Det skal forsøges at minimere alle risikofaktorer, der kan modificeres (f.eks. rygning, hypertension og hyperlipidæmi). Patienter og læger rådes til at være på udkig for tegn og symptomer på tromboemboli. Patienterne skal informeres om at søge læge, hvis de udvikler symptomer som stakåndethed, brystmerter, hævede arme eller ben. Antikoagulantia (medmindre det er kontraindiceret) anbefales (såsom acetylsalicylsyre, warfarin, heparin eller clopidogrel), især til patienter med yderligere risikofaktorer for trombose. Beslutning om profylaktiske forholdsregler bør træffes efter omhyggelig overvejelse af den individuelle patients underliggende risikofaktorer. I de kliniske studier fik patienterne profylaktisk acetylsalicylsyre eller alternativ antitrombotisk behandling. Anvendelsen af erytropoietiske stoffer medfører en risiko for trombotiske hændelser, herunder tromboemboli. Derfor bør erytropoietiske stoffer samt andre stoffer, der kan øge risikoen for trombotiske hændelser, anvendes med forsigtighed.

Thyroidesygdomme

Der er rapporteret tilfælde af hypothyroidisme. Optimal kontrol af komorbide tilstande, der påvirker thyroideafunktionen, anbefales før behandlingen påbegyndes. Overvågning af thyroideafunktionen anbefales ved behandlingsstart og fortløbende.

Perifer neuropati

Patienter med aktuel $\geq$ grad 2 perifer neuropati blev ekskluderet fra de kliniske studier med pomalidomid. Der bør udvises en passende forsigtighed, når behandling med pomalidomid hos sådanne patienter overvejes.

Signifikant hjertedysfunktion

Patienter med signifikant hjertedysfunktion (kronisk hjertesvigt [NYHA-klasse III eller IV], myokardieinfarkt inden for 12 måneder før studiestart, ustabil eller dårligt kontrolleret angina pectoris) blev ekskluderet fra de kliniske studier med pomalidomid. Der er blevet rapporteret hjertehændelser, herunder kongestivt hjertesvigt, lungeødem og atrieflimmer (se pkt. 4.8), primært hos patienter med eksisterende hjertesygdom eller risikofaktorer for hjertet. Der bør udvises passende forsigtighed, når behandling med pomalidomid hos sådanne patienter overvejes, herunder periodisk overvågning for tegn og symptomer på hjertehændelser.

Tumorlysesyndrom

Patienter med stor tumorbyrde inden behandlingen har den største risiko for at få tumorlysesyndrom. Disse patienter skal overvåges nøje, og der skal tages passende forholdsregler.

Anden primær malignitet

Anden primær malignitet, såsom hudcancer, der ikke er melanoma, er blevet rapporteret hos patienter, der fik pomalidomid (se pkt. 4.8). Før og under behandlingen bør lægerne evaluere patienterne nøje med standardmetoder for cancerscreening for fremkomst af anden primær malignitet og påbegynde relevant behandling.

Allergiske reaktioner og svære hudreaktioner

Der er blevet rapporteret angioødem, anafylaksi og svære dermatologiske reaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), ved brug af pomalidomid (se pkt. 4.8). Patienterne skal underrettes om tegn og symptomer på disse reaktioner af dem, der ordinerer lægemidlet, og skal instrueres i straks at søge lægehjælp, hvis de udvikler disse symptomer. Pomalidomid skal seponeres ved eksfoliativt eller bulløst udslæt, eller hvis der er mistanke om SJS, TEN eller DRESS. Behandlingen må ikke genoptages, hvis den er blevet seponeret på grund af disse reaktioner. Patienter med tidligere alvorlige allergiske reaktioner under behandling med thalidomid eller lenalidomid blev ekskluderet fra de kliniske studier. Sådanne patienter kan have en større risiko for overfølsomhedsreaktioner og bør ikke få pomalidomid. Det bør overvejes at afbryde eller seponere pomalidomid for grad 2-3 hududslæt. Pomalidomid skal seponeres permanent for angioødem og anafylaksi.

Svimmelhed og forvirring

Der er blevet rapporteret svimmelhed og forvirret tilstand med pomalidomid. Patienterne skal undgå situationer, hvor svimmelhed og forvirring kan være et problem, og de bør undgå at tage andre lægemidler, der kan forårsage svimmelhed eller forvirring uden først at søge rådgivning hos lægen.

Interstitiel lungesygdom (ILD - *interstitial lung disease*)

ILD og relaterede hændelser, herunder tilfælde af pneumonitis, er blevet observeret med pomalidomid. Der bør udføres en nøje vurdering af patienter med akut opstået eller uforklarlig forværring af lungesymptomerne for at udelukke ILD. Pomalidomid bør afbrydes, mens disse symptomer undersøges og hvis ILD bekræftes, skal passende behandling iværksættes. Pomalidomid må kun genoptages efter en grundig evaluering af fordele og risici.

Leversygdomme

Markant forhøjede niveauer af alaninaminotransferase og bilirubin er blevet observeret hos patienter i behandling med pomalidomid (se pkt. 4.8). Der har også været tilfælde af hepatitis, som førte til seponering af pomalidomid. Det anbefales at overvåge leverfunktionen regelmæssigt i løbet af de første 6 måneders behandling med pomalidomid og derefter i henhold til klinisk indikation.

Infektioner

Der er i sjældne tilfælde blevet rapporteret om reaktivering af hepatitis B hos patienter, der fik pomalidomid i kombination med dexamethason, og som tidligere er blevet inficeret med hepatitis B-virus (HBV). Nogle af disse tilfælde udviklede sig til akut leversvigt, og førte til seponering af pomalidomid. Hepatitis B-virusstatus skal bestemmes før påbegyndelse af behandling med pomalidomid. For patienter, der testes positive for HBV-infektion, anbefales konsultation med en læge med ekspertise i behandlingen af hepatitis B. Der bør udvises forsigtighed, når pomalidomid anvendes i kombination med dexamethason til patienter, der tidligere er blevet inficeret med HBV,

herunder patienter, som er anti-HBc-positive, men HBsAg-negative. Disse patienter bør overvåges nøje for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion under hele behandlingen.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Der er indberettet tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati, herunder med dødelig udgang, ved behandling med pomalidomid. PML blev indberettet fra flere måneder til flere år efter påbegyndelse af behandling med pomalidomid. Der er generelt indberettet tilfælde hos patienter, der er i samtidig behandling med dexamethason, eller som tidligere er blevet behandlet med anden immunsupprimerende kemoterapi. Læger bør overvåge patienterne med regelmæssige intervaller og overveje PML ved differentialdiagnostik hos patienter med nye eller forværrede neurologiske symptomer eller kognitive eller adfærdsmæssige tegn eller symptomer. Patienterne bør også have at vide, at de skal orientere deres partner eller omsorgspersoner om behandlingen, da disse kan bemærke symptomer, som patienten ikke selv er klar over.

Undersøgelsen for PML omfatter neurologisk udredning, MR-scanning af hjernen og analyse af cerebrospinalvæsken for JC-virus (JCV)-DNA ved hjælp af polymerasekædereaktion (PCR) eller en JCV-test på en biopsi af hjernevæv. En negativ JCV-PCR udelukker ikke PML. Yderligere opfølgning og undersøgelser kan være nødvendige, hvis der ikke kan stilles en alternativ diagnose.

Hvis der er mistanke om PML, skal behandlingen standses, indtil PML er udelukket. Hvis PML bekræftes, skal pomalidomid seponeres permanent.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virksomheden af pomalidomid på andre lægemidler

Pomalidomid forventes ikke at forårsage klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner på grund af CYP-isoenzymhæmning eller -induktion eller transporterhæmning, når det administreres samtidigt med substrater for disse enzymer eller transportere. Muligheden for sådanne interaktioner, herunder pomalidomids mulige påvirkning af farmakokinetikken af oral kontraception af kombinationstypen, er ikke blevet klinisk evalueret (se pkt. 4.4 Teratogenicitet).

Virksomheden af andre lægemidler på pomalidomid

Pomalidomid metaboliseres delvist af CYP1A2 og CYP3A4/5. Det er også et substrat for P-glykoprotein. Administration af pomalidomid sammen med den potente CYP3A4/5- og P-gp-hæmmer ketoconazol eller den potente CYP3A4/5-inducer carbamazepin havde ingen klinisk relevant virkning på eksponeringen for pomalidomid. Samtidig administration af den potente CYP1A2-hæmmer fluvoxamin og pomalidomid, når ketoconazol var til stede, øgede den gennemsnitlige eksponering for pomalidomid med 107 % (90 % konfidensinterval 91-124 %) sammenlignet med pomalidomid plus ketoconazol. I et andet studie, der blev udført for udelukkende at evaluere metaboliske ændringer pga. CYP1A2-hæmning, øgede samtidig administration af fluvoxamin alene og pomalidomid den gennemsnitlige eksponering for pomalidomid med 125 % (90 % konfidensinterval 98-157 %) sammenlignet med pomalidomid alene. Hvis potente CYP1A2-hæmmere (f.eks. ciprofloxacin, enoxacin og fluvoxamin) administreres sammen med pomalidomid, skal dosis af pomalidomid reduceres med 50 %.

Dexamethason

Samtidig administration af flere doser på op til 4 mg pomalidomid og 20-40 mg dexamethason (en svag til moderat inducer af flere CYP-enzym, herunder CYP3A) til patienter med myelomatose

havde ingen indvirkning på farmakokinetikken af pomalidomid sammenlignet med pomalidomid administreret alene.

Virkningen af dexamethason på warfarin kendes ikke. Omhyggelig monitorering af warfarinkoncentrationen tilrådes under behandlingen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende en sikker kontraceptionsmetode. Hvis en kvinde, som er i behandling med pomalidomid, bliver gravid, skal behandlingen ophøre, og patienten skal henvises til en læge med speciale eller erfaring i teratologi til vurdering og rådgivning. Hvis en kvindelig partner til en mandlig patient, som tager pomalidomid, bliver gravid, anbefales det at henvise den kvindelige partner til en læge med speciale eller erfaring i teratologi for vurdering og rådgivning. Pomalidomid er til stede i human sæd. Som forholdsregel skal alle mandlige patienter, der er i behandling med pomalidomid, benytte kondom under hele behandlingen, under dosisafbrydelse og i 7 dage efter behandlingsophør, hvis deres partner er gravid eller i den fertile alder og ikke bruger kontraception (se pkt. 4.3 og 4.4).

Graviditet

Der forventes en teratogen virkning af pomalidomid hos mennesker. Pomalidomid er kontraindiceret under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, undtagen hvor alle betingelserne for svangerskabsforebyggelse er opfyldt (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amning

Det er ukendt, om pomalidomid udskilles i human mælk. Pomalidomid blev detekteret i mælken hos diegivende rotter, der havde fået pomalidomid. På grund af den potentielle risiko for bivirkninger fra pomalidomid hos ammede spædbørn, skal det besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Imnovid seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Det er fundet, at pomalidomid har en negativ virkning på fertiliteten, og at det er teratogent hos dyr. Pomalidomid krydsede placenta og blev detekteret i fosterets blod efter administration til drægtige kaniner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Pomalidomid påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Træthed, nedsat bevidsthed, forvirring og svimmelhed er rapporteret under brug af pomalidomid. Hvis patienten er påvirket, skal han/hun informeres om ikke at føre motorkøretøj eller udføre farlige opgaver under behandlingen med pomalidomid.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason

De mest almindeligt rapporterede forstyrrelser i blod og lymfesystem var neutropeni (54,0 %), trombocytopeni (39,9 %) og anæmi (32,0 %). Andre hyppigt rapporterede bivirkninger omfattede perifer sensorisk neuropati (48,2 %), træthed (38,8 %), diarré (38,1 %), forstoppelse (38,1 %) og perifert ødem (36,3 %). De mest almindeligt rapporterede grad 3 eller 4 bivirkninger var forstyrrelser i blod og lymfesystem, herunder neutropeni (47,1 %), trombocytopeni (28,1 %) og anæmi (15,1 %).

Den mest almindeligt rapporterede alvorlige bivirkning var pneumoni (12,2 %). Andre alvorlige rapporterede bivirkninger omfattede pyreksi (4,3 %), infektion i de nedre luftveje (3,6 %), influenza (3,6 %), lungeemboli (3,2 %), atrieflimmer (3,2 %) og akut nyreskade (2,9 %).

Pomalidomid i kombination med dexamethason

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger i kliniske studier var inden for blod og lymfesystem, herunder anæmi (45,7 %), neutropeni (45,3 %) og trombocytopeni (27 %), inden for almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet, herunder træthed (28,3 %), pyreksi (21 %) og perifert ødem (13 %), samt inden for infektioner og parasitære sygdomme, herunder pneumoni (10,7 %). Bivirkninger relateret til perifer neuropati blev rapporteret hos 12,3 % af patienterne, og venøse emboliske eller trombotiske (VTE) bivirkninger blev rapporteret hos 3,3 % af patienterne. De mest almindeligt rapporterede grad 3 eller 4 bivirkninger var inden for blod og lymfesystem, herunder neutropeni (41,7 %), anæmi (27 %) og trombocytopeni (20,7 %), inden for infektioner og parasitære sygdomme, herunder pneumoni (9 %), samt inden for almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet, herunder træthed (4,7 %), pyreksi (3 %) og perifert ødem (1,3 %). Den mest almindeligt rapporterede alvorlige bivirkning var pneumoni (9,3 %). Andre rapporterede alvorlige bivirkninger omfattede febril neutropeni (4,0 %), neutropeni (2,0 %), trombocytopeni (1,7 %) og VTE-bivirkninger (1,7 %).

Bivirkningerne havde tendens til at opstå hyppigere i de første 2 behandlingscykluser med pomalidomid.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger observeret hos patienter behandlet med pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason, pomalidomid i kombination med dexamethason og fra overvågning efter markedsføring er anført i tabel 7 i henhold til systemorganklasse (SOC) og hyppighed for alle bivirkninger og for grad 3 eller 4 bivirkninger.

Hyppigheder defineres i henhold til gældende retningslinjer som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 7. Bivirkninger rapporteret i kliniske studier og efter markedsføring

Behandlingskombination	Pomalidomid/ bortezomib/dexamethason		Pomalidomid/ dexamethason	
Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger	Grad 3–4 bivirkninger	Alle bivirkninger	Grad 3–4 bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme				
Pneumoni	Meget almindelig	Meget almindelig	-	-
Pneumoni (bakterie-, virus- og svampeinfektioner, herunder opportunistiske infektioner)	-	-	Meget almindelig	Almindelig
Bronkitis	Meget almindelig	Almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Øvre luftvejsinfektion	Meget almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Viral øvre luftvejsinfektion	Meget almindelig	-	-	-
Sepsis	Almindelig	Almindelig	-	-
Septisk shock	Almindelig	Almindelig	-	-
Neutropenisk sepsis	-	-	Almindelig	Almindelig
<i>Clostridium difficile</i> -kolitis	Almindelig	Almindelig	-	-
Bronkopneumoni	-	-	Almindelig	Almindelig

Behandlingskombination	Pomalidomid/ bortezomib/dexamethason		Pomalidomid/ dexamethason	
	Alle bivirkninger	Grad 3–4 bivirkninger	Alle bivirkninger	Grad 3–4 bivirkninger
Luftvejsinfektion	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Nedre luftvejsinfektion	Almindelig	Almindelig	-	-
Lungeinfektion	Almindelig	Ikke almindelig	-	-
Influenza	Meget almindelig	Almindelig	-	-
Bronkiolitis	Almindelig	Almindelig	-	-
Urinvejsinfektion	Meget almindelig	Almindelig	-	-
Nasofaryngitis	-	-	Almindelig	-
Herpes zoster	-	-	Almindelig	Ikke almindelig
Reaktivering af hepatitis B	-	-	Ikke kendt*	Ikke kendt*
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)				
Basalcellekarcinom	Almindelig	Ikke almindelig	-	-
Basalcellekarcinom i huden	-	-	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Planocellulært karcinom i huden	-	-	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem				
Neutropeni	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Trombocytopeni	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Leukopeni	Meget almindelig	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Anæmi	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Febril neutropeni	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Lymfopeni	Almindelig	Almindelig	-	-
Pancytopeni	-	-	Almindelig*	Almindelig*
Immunsystemet				
Angioødem	-	-	Almindelig*	Ikke almindelig*
Urticaria	-	-	Almindelig*	Ikke almindelig*
Anafylaksi	Ikke kendt*	Ikke kendt*	-	-
Afstødning af transplanterede solide organer	Ikke kendt*	-	-	-
Det endokrine system				
Hypothyroidisme	Ikke almindelig*	-	-	--
Metabolisme og ernæring				
Hypokaliæmi	Meget almindelig	Almindelig	-	-
Hyperglykæmi	Meget almindelig	Almindelig	-	-
Hypomagnesiæmi	Almindelig	Almindelig	-	-
Hypocalcæmi	Almindelig	Almindelig	-	-
Hypofosfatæmi	Almindelig	Almindelig	-	-
Hyperkaliæmi	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig

Behandlingskombination	Pomalidomid/ bortezomib/dexamethason		Pomalidomid/ dexamethason	
Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger	Grad 3–4 bivirkninger	Alle bivirkninger	Grad 3–4 bivirkninger
Hypercalcæmi	Almindelig	Almindelig	-	-
Hyponatriæmi	-	-	Almindelig	Almindelig
Nedsat appetit	-	-	Meget almindelig	Ikke almindelig
Hyperurikæmi	-	-	Almindelig*	Almindelig*
Tumorlysesyndrom	-	-	Ikke almindelig*	Ikke almindelig*
Psyriske forstyrrelser				
Insomni	Meget almindelig	Almindelig	-	-
Depression	Almindelig	Almindelig	-	-
Forvirret tilstand	-	-	Almindelig	Almindelig
Nervesystemet				
Perifer sensorisk neuropati	Meget almindelig	Almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Svimmelhed	Meget almindelig	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Tremor	Meget almindelig	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Synkope	Almindelig	Almindelig	-	-
Perifer sensomotorisk neuropati	Almindelig	Almindelig	-	-
Paræstesi	Almindelig	-	-	-
Dysgeusi	Almindelig	-	-	-
Nedsat bevidsthed	-	-	Almindelig	Almindelig
Intrakraniel blødning	-	-	Almindelig*	Ikke almindelig*
Cerebrovaskulært anfald	-	-	Ikke almindelig*	Ikke almindelig*
Øjne				
Katarakt	Almindelig	Almindelig	-	-
Øre og labyrint				
Vertigo	-	-	Almindelig	Almindelig
Hjerte				
Atrieflimmer	Meget almindelig	Almindelig	Almindelig*	Almindelig*
Hjertesvigt	-	-	Almindelig*	Almindelig*
Myokardieinfarkt	-	-	Almindelig*	Ikke almindelig*
Vaskulære sygdomme				
Dyb venetrombose	Almindelig	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Hypotension	Almindelig	Almindelig	-	-
Hypertension	Almindelig	Almindelig	-	-
Luftveje, thorax og mediastinum				
Dyspnø	Meget almindelig	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Hoste	Meget almindelig	-	Meget almindelig	Ikke almindelig
Lungeemboli	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Ikke almindelig

Behandlingskombination	Pomalidomid/ bortezomib/dexamethason		Pomalidomid/ dexamethason	
Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger	Grad 3–4 bivirkninger	Alle bivirkninger	Grad 3–4 bivirkninger
Næseblod	-	-	Almindelig*	Ikke almindelig*
Interstitiel lungesygdom	-	-	Almindelig*	Ikke almindelig*
Mave-tarm-kanalen				
Diarré	Meget almindelig	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Opkastning	Meget almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Kvalme	Meget almindelig	Ikke almindelig	Meget almindelig	Ikke almindelig
Forstoppelse	Meget almindelig	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Abdominalsmærter	Meget almindelig	Almindelig	-	-
Øvre abdominalsmærter	Almindelig	Ikke almindelig	-	-
Stomatitis	Almindelig	Ikke almindelig	-	-
Mundtørhed	Almindelig	-	-	-
Udspilet abdomen	Almindelig	Ikke almindelig	-	-
Mave-tarm-blødning	-	-	Almindelig	Ikke almindelig
Lever og galdeveje				
Hyperbilirubinæmi	-	-	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Hepatitis	-	-	Ikke almindelig*	-
Hud og subkutane væv				
Udslæt	Meget almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Pruritus	-	-	Almindelig	-
Lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer	-	-	Ikke kendt*	Ikke kendt*
Toksisk epidermal nekrolyse	-	-	Ikke kendt*	Ikke kendt*
Stevens-Johnsons syndrom	-	-	Ikke kendt*	Ikke kendt*
Knogler, led, muskler og bindevæv				
Muskelsvaghed	Meget almindelig	Almindelig	-	-
Rygsmærter	Meget almindelig	Almindelig	-	-
Knoglesmærter	Almindelig	Ikke almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Muskelspasmer	Meget almindelig	-	Meget almindelig	Ikke almindelig
Nyrer og urinveje				
Akut nyreskade	Almindelig	Almindelig	-	-
Kronisk nyreskade	Almindelig	Almindelig	-	-
Urinretention	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Nyresvigt	-	-	Almindelig	Almindelig
Det reproduktive system og mammae				
Bækkensmærter			Almindelig	Almindelig

Behandlingskombination	Pomalidomid/ bortezomib/dexamethason		Pomalidomid/ dexamethason	
Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger	Grad 3–4 bivirkninger	Alle bivirkninger	Grad 3–4 bivirkninger
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
Træthed	Meget almindelig	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Pyreksi	Meget almindelig	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Perifert ødem	Meget almindelig	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Bryst smerter ikke fra hjertet	Almindelig	Almindelig	-	-
Ødem	Almindelig	Almindelig	-	-
Undersøgelser				
Forhøjet alaninaminotransferase	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Vægtreduktion	Almindelig	Almindelig	-	-
Nedsat neutrofil	-	-	Almindelig	Almindelig
Nedsat antal hvide blodlegemer	-	-	Almindelig	Almindelig
Nedsat trombocyt	-	-	Almindelig	Almindelig
Forhøjet urinsyre i blodet	-	-	Almindelig*	Ikke almindelig*
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer				
Faldtendens	Almindelig	Almindelig	-	-

* Reporteret efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hyppighederne i dette afsnit er fra kliniske studier hos patienter, der fik behandling med pomalidomid i kombination med enten bortezomib og dexamethason (Pom+Btz+Dex) eller med dexamethason (Pom+Dex).

Teratogenicitet

Pomalidomid er strukturelt i familie med thalidomid. Thalidomid er kendt som et teratogent stof hos mennesker og forårsager svære livstruende fødselsdefekter. Det blev fundet, at pomalidomid var teratogent hos både rotter og kaniner, når det blev administreret i perioden med major organogenese (se pkt. 4.6 og 5.3). Det forventes det, at pomalidomid har en teratogen virkning hos mennesker, hvis det indtages under graviditet (se pkt. 4.4).

Neutropeni og trombocytopeni

Neutropeni forekom hos op til 54,0 % (Pom+Btz+Dex) af patienterne (47,1 % (Pom+Btz+Dex) grad 3 eller 4). Neutropeni førte til seponering af pomalidomid hos 0,7 % af patienterne og var sjældent alvorligt.

Febril neutropeni (FN) blev rapporteret hos 3,2 % (Pom+Btz+Dex) af patienterne og 6,7 % (Pom+Dex) af patienterne og var alvorlig hos 1,8 % (Pom+Btz+Dex) af patienterne og 4,0 % (Pom+Dex) af patienterne (se pkt. 4.2 og 4.4).

Trombocytopeni forekom hos 39,9 % (Pom+Btz+Dex) af patienterne og 27,0 % (Pom+Dex) af patienterne. Trombocytopeni var grad 3 eller 4 hos 28,1 % (Pom+Btz+Dex) af patienterne og 20,7 % (Pom+Dex) af patienterne, førte til seponering af pomalidomid hos 0,7 % (Pom+Btz+Dex) af patienterne og 0,7 % (Pom+Dex) af patienterne, og var alvorligt hos 0,7 % (Pom+Btz+Dex) og 1,7 % (Pom+Dex) af patienterne (se pkt. 4.2 og 4.4).

Neutropeni og trombocytopeni havde en tendens til at forekomme hyppigere i løbet af de første 2 behandlingscyklusser med pomalidomid i kombination med enten bortezomib og dexamethason eller med dexamethason.

Infektion

Infektion var den mest almindelige ikke-hæmatologiske toksicitet.

Infektion forekom hos 83,1 % (Pom+Btz+Dex) af patienterne og 55,0 % (Pom+Dex) af patienterne (34,9 % (Pom+Btz+Dex) og 24,0 % (Pom+Dex) grad 3 eller 4). Øvre luftvejsinfektion og pneumoni var de hyppigst forekommende infektioner. Dødelige infektioner (grad 5) forekom hos 4,0 % (Pom+Btz+Dex) af patienterne og 2,7 % (Pom+Dex) af patienterne. Infektioner førte til seponering af pomalidomid hos 3,6 % (Pom+Btz+Dex) af patienterne og 2,0 % (Pom+Dex) af patienterne.

Tromboemboliske hændelser

Profylakse med acetylsalicylsyre (og andre antikoagulantia hos højrisikopatienter) var obligatorisk for alle patienter i kliniske studier. Behandling med antikoagulantia anbefales (medmindre det er kontraindiceret) (se pkt. 4.4).

Venøse tromboemboliske hændelser (VTE) forekom hos 12,2 % (Pom+Btz+Dex) og 3,3 % (Pom+Dex) af patienterne (5,8 % (Pom+Btz+Dex) and 1,3 % (Pom+Dex) grad 3 eller 4). VTE blev rapporteret som alvorlig hos 4,7 % (Pom+Btz+Dex) og 1,7 % (Pom+Dex) af patienterne, ingen dødelige reaktioner blev rapporteret, og VTE var forbundet med seponering af pomalidomid hos op til 2,2 % (Pom+Btz+Dex) af patienterne.

Perifer neuropati - Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason

Patienter med aktuel perifer neuropati $\geq$ grad 2 med smerter inden for 14 dage før randomisering blev ekskluderet fra kliniske studier. Perifer neuropati forekom hos 55,4 % af patienterne (10,8 % grad 3, 0,7 % grad 4). Eksponeringsjusterede hyppigheder var sammenlignelige i behandlingsarmene. Ca. 30 % af patienterne, der oplevede perifer neuropati, havde en anamnese med neuropati ved *baseline*. Perifer neuropati førte til seponering af bortezomib hos ca. 14,4 % af patienterne, pomalidomid hos 1,8 % og dexamethason hos 1,8 % af patienterne i Pom+Btz+Dex-armen og 8,9 % af patienterne i Btz-Dex-armen.

Perifer neuropati - Pomalidomid i kombination med dexamethason

Patienter med aktuel perifer neuropati $\geq$ grad 2 blev ekskluderet fra kliniske studier. Perifer neuropati forekom hos 12,3 % af patienterne (1,0 % grad 3 eller 4). Ingen reaktioner med perifer neuropati blev rapporteret som alvorlige, og perifer neuropati førte til seponering hos 0,3 % af patienterne (se pkt. 4.4).

Blødning

Blødningsforstyrrelser er blevet rapporteret med pomalidomid, især hos patienter med risikofaktorer, såsom samtidig administration af lægemidler, der øger tendensen til blødning. Blødningshændelser har omfattet epistaxis, intrakraniell blødning og mave-tarm-blødning.

Allergiske reaktioner og svære hudreaktioner

Der er blevet rapporteret angioødem, anafylaksi og svære kutane reaktioner, herunder SJS, TEN og DRESS, ved brug af pomalidomid. Patienter med tidligere svært udslæt i forbindelse med lenalidomid eller thalidomid må ikke få pomalidomid (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Bivirkningerne, der blev rapporteret hos pædiatriske patienter (i alderen 4 til 18 år) med reciderende eller progredierende hjernetumorer, var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for pomalidomid hos voksne patienter (se pkt. 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Doser af pomalidomid så høje som 50 mg som enkeltdosis hos raske frivillige er blevet undersøgt uden rapporterede alvorlige bivirkninger med relation til overdosering. Doser så høje som 10 mg én gang dagligt som gentagne doser hos myelomatosepatienter er undersøgt uden rapporterede alvorlige bivirkninger med relation til overdosering. Den dosisbegrænsende toksicitet var myelosuppression. I studier blev det fundet, at pomalidomid blev fjernet ved hæmodialyse.

I tilfælde af overdosering anbefales understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, Andre immunsuppressiva, ATC-kode: L04AX06

Virkningsmekanisme

Pomalidomid har en direkte anti-myelom tumoricid aktivitet, immunmodulerende aktiviteter og hæmmer stromacellernes støtte til tumorcellevækst ved myelomatose. Pomalidomid hæmmer specifikt proliferation og inducerer apoptose af hæmatopoietiske tumorceller. Desuden hæmmer pomalidomid proliferation af lenalidomid-resistente myelomatose-cellelinjer og virker synergistisk med dexamethason på induktion af tumorcelle-apoptose i både lenalidomid-følsomme og lenalidomid-resistente cellelinjer. Pomalidomid øger celle-medieret immunitet fra både T-celler og naturlige dræberceller (*natural killer cells*, NK-celler) og hæmmer monocytters produktion af pro-inflammatoriske cytokiner (f.eks. TNF- α og IL-6). Pomalidomid hæmmer også angiogenese ved at blokere migration og adhæsion af endotelceller.

Pomalidomid binder direkte til proteinet cereblon (CRBN), som er en del af et E3-ligasekompleks, der omfatter deoxyribonukleinsyre (dna) damage-binding protein 1 (DDB1), cullin 4 (CUL4) og regulator af cullins-1 (Roc1), og kan hæmme auto-ubiquitineren af CRBN i komplekset. E3-ubiquitinligaser er ansvarlige for poly-ubiquitineren af mange forskellige substratproteiner og kan muligvis delvist forklare de pleiotrope cellulære virkninger, der observeres ved behandling med pomalidomid.

Når pomalidomid er til stede *in vitro*, er substratproteinerne Aiolos og Ikaros mål for ubiquitineren og efterfølgende nedbrydning, hvilket fører til direkte cytotoxiske og immunmodulerende virkninger. *In vivo* førte pomalidomidbehandlingen til en reduktion af niveauet af Ikaros hos patienter med relaps lenalidomid-refraktær myelomatose.

Klinisk virkning og sikkerhed

Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason

Virkningen og sikkerheden af pomalidomid i kombination med bortezomib og lavdosis dexamethason (Pom+Btz+LD-Dex) blev sammenlignet med bortezomib og lavdosis dexamethason (Btz+LD-Dex) i et multicenter, randomiseret, open-label fase III-studie (CC-4047-MM-007) hos tidligere behandlede voksne patienter med myelomatose, som mindst havde fået et tidligere behandlingsprogram, der indbefattede lenalidomid, og har vist sygdomsprogression under eller efter den sidste behandling. I alt 559 patienter indgik og blev randomiseret i studiet: 281 i armen med Pom+Btz+LD-Dex og 278 i armen med Btz+LD-Dex. 54 % af patienterne var mænd med en medianalder for den samlede

population på 68 år (min; max: 27; 89 år). Ca. 70 % af patienterne var refraktære over for lenalidomid (71,2 % i Pom+Btz+LD-Dex, 68,7 % i Btz+LD-Dex). Ca. 40 % af patienter havde deres første relaps, og ca. 73 % af patienterne fik bortezomib som tidligere behandling.

Patienterne i Pom+Btz+LD-Dex-armen fik administreret 4 mg pomalidomid oralt på dag 1 til 14 i hver 21-dages cyklus. Bortezomib (1,3 mg/m²/dosis) blev administreret til patienter i begge studiearme på dag 1, 4, 8 og 11 i en cyklus på 21-dage for cyklus 1 til 8 og på dag 1 og 8 i en cyklus på 21 dage for cyklus 9 og fremover. Lavdosis dexamethason (20 mg/dag [$\leq$ 75 år] eller 10 mg/dag [$>$ 75 år]) blev administreret til patienterne i begge studiearme på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i en cyklus på 21 dage for cyklus 1 til 8 og på dag 1, 2, 8 og 9 i hver efterfølgende cyklus på 21 dage fra cyklus 9 og fremover. Doserne blev reduceret, og behandling blev midlertidigt afbrudt eller stoppet efter behov for at håndtere toksicitet (se pkt. 4.2).

Det primære effektendepunkt var progressionsfri overlevelse (*progression free survival*, PFS) vurderet af en *Independent Response Adjudication Committee* (IRAC) i henhold til kriterierne fra *International Myeloma Working Group* (IMWG) ved brug af *intention-to-treat*-populationen (ITT). Efter en median opfølgning på 15,9 måneder var median PFS-tid 11,20 måneder (95 % CI: 9,66; 13,73) i armen med Pom+Btz+LD-Dex. I armen med Btz+LD-Dex var den mediane PFS-tid 7,1 måneder (95 % CI: 5,88; 8,48).

En oversigt over samlede effektdata er vist i tabel 8 med afskæringsdatoen 26. okt 2017. Kaplan-Meier-kurven for PFS for ITT-populationen kan ses i figur 1.

Tabel 8. Oversigt over samlede effekt data

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

Btz = bortezomib, CI = konfidensinterval, CR = fuldstændigt respons, DoR = varighed af respons, HR = Hazard Ratio, LD-Dex = lavdosis-dexamethason, OR = Odds ratio, ORR = samlet responsrate, PFS = progressionsfri overlevelse, POM = pomalidomid, PR = delvist respons, sCR = stringent fuldstændigt respons, VGPR = meget godt delvist respons

^a Medianen er baseret på Kaplan-Meier-estimatet.

^b 95 % CI omkring medianen.

^c Baseret på Cox proportionale *hazards* model.

^d P-værdien er baseret på en stratificeret log-rank-test.

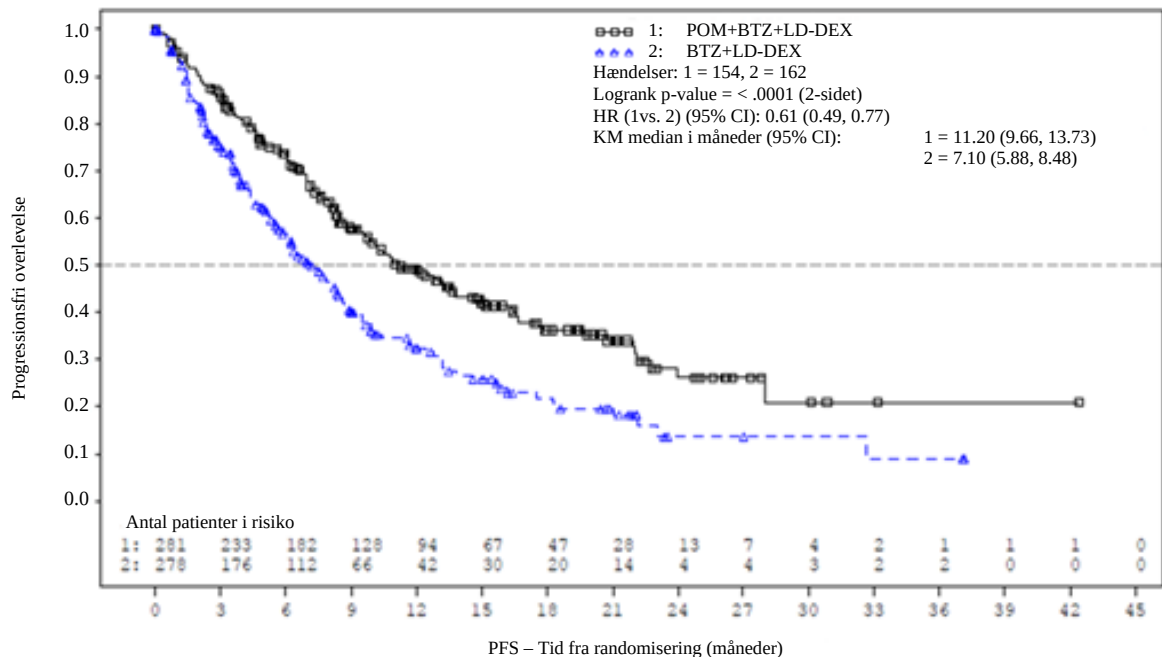
^e Odds ratio er for Pom+Btz+LD-Dex:Btz+LD-Dex.

^f P-værdien er baseret på en CMH-test, stratificeret ved alder (≤ 75 vs. > 75), tidligere antal antityelomprogrammer (1 vs. > 1) og beta-2. mikroglobulin ved screening ($< 3,5$ mg/l versus $\geq 3,5$ mg/l, $\leq 5,5$ mg/l versus $> 5,5$ mg/l).

Den mediane behandlingsvarighed var 8,8 måneder (12 behandlingscykluser) i armen med Pom+Btz+LD-Dex og 4,9 måneder (7 behandlingscykluser) i armen med Btz+LD-Dex.

PFS-fordelen var mere tydelig hos patienter, der kun havde fået 1 tidligere behandlingslinje. Hos patienter, der havde fået 1 tidligere antityelomlinje, var den mediane PFS-tid 20,73 måneder (95 % CI: 15,11; 27,99) i armen med Pom+Btz+LD-Dex og 11,63 måneder (95 % CI: 7,52; 15,74) i armen med Btz+LD-Dex. En 46 % risikoreduktion blev observeret med behandlingen med Pom+Btz+LD-Dex (HR = 0,54, 95 % CI: 0,36; 0,82).

Figur 1. Progressionsfri overlevelse baseret på IRAC-bedømmelser af respons iht. IMWG-kriterier (stratificeret log-rank-test) (ITT-population).



Dataafskæring: 26. okt 2017

I den endelige analyse for samlet overlevelse (OS) med afskæring den 13. maj 2022 (median opfølgning på 64,5 måneder) var median OS-tid fra Kaplan-Meier-estimerer 35,6 måneder for Pom+Btz+LD-Dex-armen og 31,6 måneder for Btz+LD-Dex-armen, HR = 0,94, 95 % CI: -0,77; 1,15, med en samlet hændelsesrate på 70,0 %. OS-analysen blev ikke justeret til at tage højde for behandlinger, der blev modtaget efterfølgende.

Pomalidomid i kombination med dexamethason

Virkningen og sikkerheden af pomalidomid i kombination med dexamethason blev evalueret i et multicenter, randomiseret, *open-label* fase III-studie (CC-4047-MM-003), hvor pomalidomid plus lavdosis-dexamethason (Pom+LD-Dex) blev sammenlignet med monoterapi med højdosis dexamethason (HD-Dex) hos tidligere behandlede voksne patienter med relaps og refraktær myelomatose. Patienterne havde tidligere gennemgået mindst to behandlingsprogrammer, herunder med både lenalidomid og bortezomib, og havde vist sygdomsprogression på den sidste behandling. I alt 455 patienter indgik i studiet: 302 i Pom+LD-Dex-armen og 153 i HD-Dex-armen. Størstedelen af patienterne var mænd (59 %) og hvide (79 %), medianalderen for den samlede population var 64 år (35-87 år).

Patienterne i Pom+LD-Dex-armen fik 4 mg pomalidomid oralt på dag 1 til 21 i hver 28-dags cyklus. LD-Dex (40 mg) blev administreret én gang dagligt på dag 1, 8, 15 og 22 af en 28-dags cyklus. I HD-Dex-armen blev dexamethason (40 mg) administreret én gang dagligt på dag 1-4, 9-12 og 17-20 i en 28-dags cyklus. Patienter > 75 år startede behandling med 20 mg dexamethason. Behandlingen fortsatte, indtil patienterne havde sygdomsprogression.

Det primære effekt endepunkt var progressionsfri overlevelse i henhold til kriterierne fra *International Myeloma Working Group* (IMWG). For *intention-to-treat* (ITT)-populationen var den mediane PFS-tid bedømt ved *Independent Review Adjudication Committee* (IRAC) baseret på IMWG-kriterier 15,7 uger (95 % CI: 13,0-20,1) i POM + LD-Dex-armen, og den estimerede 26-ugers hændelsesfrie overlevelseshastighed var 35,99 % ± 3,46 %. I HD-Dex-armen var den mediane PFS-tid 8,0 uger (95 % CI: 7,0-9,0), og den estimerede 26-ugers hændelsesfrie overlevelseshastighed var 12,15 % ± 3,63 %.

PFS blev evalueret i flere relevante undergrupper: køn, race, ECOG-præstationsstatus, stratifikationsfaktorer (alder, sygdomspopulation, tidligere antimyelom-behandlinger [2, > 2], udvalgte

parametre af prognostisk signifikans (beta-2-mikroglobulinniveau, albuminniveau og nedsat nyrefunktion ved *baseline* samt cytogenetisk risiko) samt eksponering og refraktær tendens ved tidligere anti-myelom-behandlinger. Uanset den evaluerede undergruppe var PFS normalt i overensstemmelse med den observerede PFS for ITT-populationen for begge behandlingsgrupper.

PFS overlevelse er opsummeret i Tabel 9 for ITT-populationen. Kaplan-Meier-kurven for PFS for ITT-populationen kan ses i figur 2.

Tabel 9. Progressionsfri overlevelsestid ved IRAC-bedømmelse baseret på IMWG-kriterier (stratificeret log-rank-test) (ITT-population)

	POM+LD-Dex (N = 302)	HD-Dex (N = 153)
Progressionsfri overlevelse (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Censureret, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Progression/død, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Progressionsfri overlevelsestid (uger)		
Median ^a	15,7	8,0
Tosidet 95 % CI ^b	[13,0-20,1]	[7,0-9,0]
Hazard ratio (POM+LD-Dex:HD-Dex) tosidedet 95 % CI ^c	0,45 [0,35-0,59]	
Log-rank-test tosidedet p-værdi ^d	< 0,001	

Bemærk: C = konfidensinterval, IRAC = Independent Review Adjudication Committee; NE = kan ikke estimeres (Not Estimable).

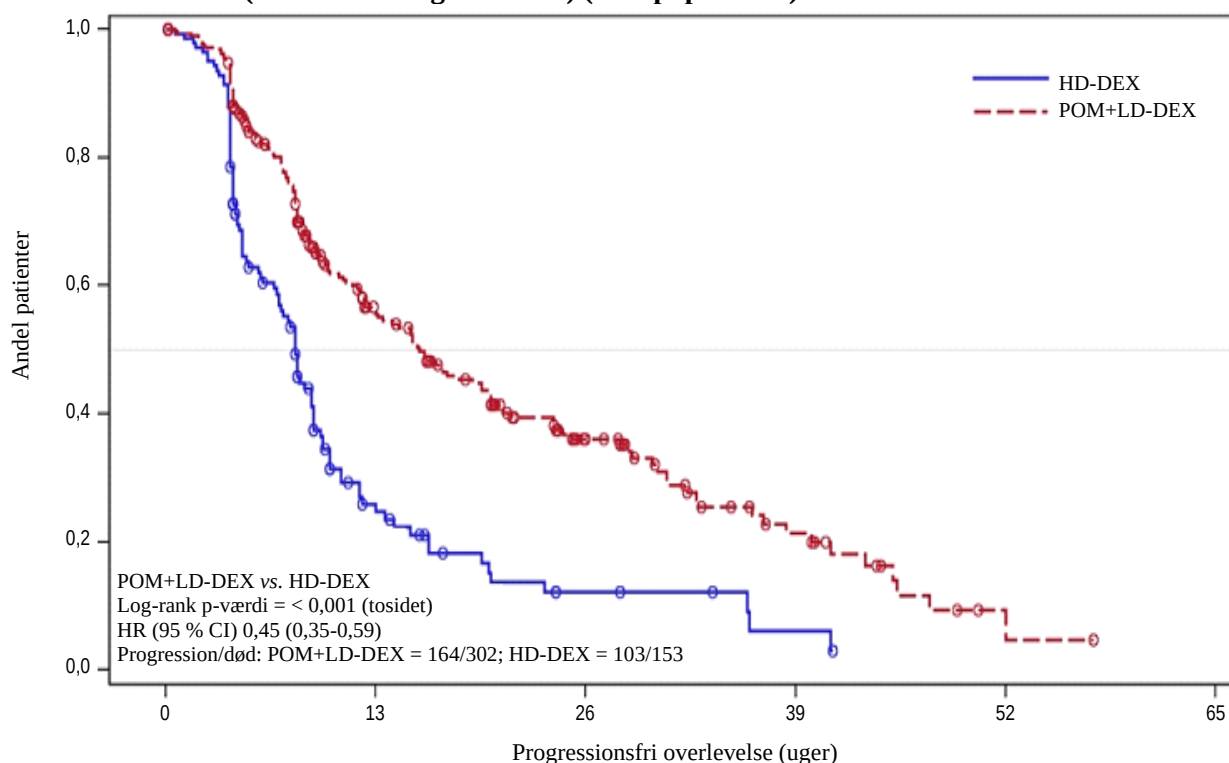
^a Medianen er baseret på Kaplan-Meier-estimat.

^b 95 % konfidensinterval for median progressionsfri overlevelsestid.

^c Baseret på Cox proportionale hazards model, som sammenligner hazard-funktionerne relateret til behandlingsgrupperne, stratificeret ved alder (≤ 75 versus > 75), sygdomspopulation (refraktær over for både lenalidomid og bortezomib versus ikke refraktær over for begge aktive stoffer) og antal tidligere behandlinger mod myelom ($= 2$ versus > 2).

^d P-værdien er baseret på en stratificeret log-rank-test med samme stratifikationsfaktorer som for ovenstående Cox-model. Dataafskæring: 7. september 2012

Figur 2. Progressionsfri overlevelse baseret på IRAC-bedømmelse af respons iht. IMWG-kriterier (stratificeret log rank-test) (ITT-population)



Dataafskæring: 7. september 2012

Den samlede overlevelse (*overall survival*, OS) var det vigtigste sekundære endepunkt i studiet. I alt 226 (74,8 %) af patienterne, der fik Pom + LD-Dex, og 95 (62,1 %) af patienterne, der fik HD-Dex, levede på afskræingsdatoen (7. september 2012). Den mediane OS-tid fra Kaplan-Meier-estimer er ikke nået for POM + LD-Dex, men den forventes at være mindst 48 uger, som er den nedre grænse for 95 % CI. Median OS-tid for HD-Dex-armen var 34 uger (95 % CI: 23,4, 39,9). Den 1-års hændelsesfrie rate var 52,6 % ($\pm$ 5,72 %) for Pom + LD-Dex-armen og 28,4 % ($\pm$ 7,51 %) for HD-Dex-armen. Forskellen i OS mellem de to behandlingsarme var statistisk signifikant ($p < 0,001$).

Den samlede overlevelse er opsummeret i Tabel 10 for ITT-populationen. Kaplan-Meier-kurven for OS for ITT-populationen kan ses på figur 3.

Baseret på resultater for de 2 endepunkter PFS og OS har dataovervågningskomitéen (*Data Monitoring Committee*), der er nedsat for dette studie, anbefalet, at studiet gennemføres, og at patienterne i HD-Dex-armen kan skifte til Pom + LD-Dex-armen.

Tabel 10. Samlet overlevelse: ITT-population

	Statistik	POM+LD-Dex (N = 302)	HD-Dex (N = 153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Censureret	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Døde	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Overlevelsestid (uger)	Median ^a	NE	34,0
	Tosidet 95 % CI ^b	[48,1-NE]	[23,4-39,9]
Hazard ratio (POM+LD-Dex:HD-Dex) [tosidet 95 % CI ^c]		0,53[0,37-0,74]	
Log-rank-test tosidede p-værdi ^d		< 0,001	

Bemærk: CI = konfidensinterval, NE = kan ikke estimeres (Not Estimable).

^a Medianen er baseret på Kaplan-Meier-estimat.

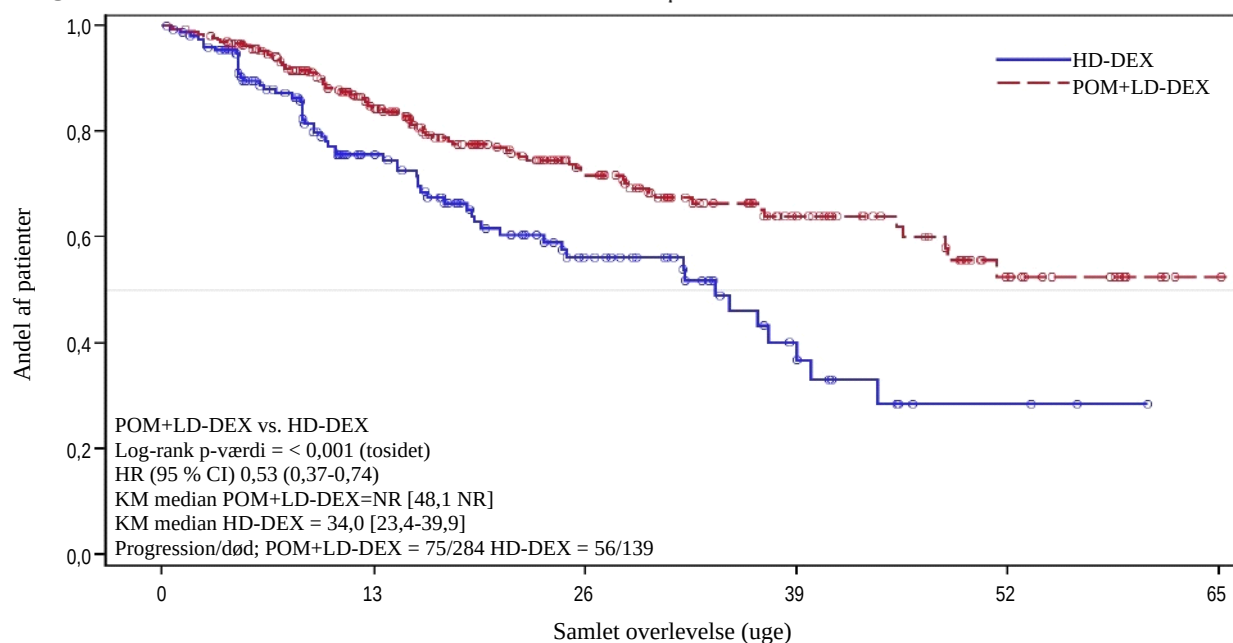
^b 95 % konfidensinterval for median progressionsfri overlevelsestid.

^c Baseret på Cox proportionale hazards model, som sammenligner hazard-funktionerne relateret til behandlingsgrupperne.

^d P-værdien er baseret på en non-stratificeret log-rank-test.

Dataafskæring: 7. september 2012

Figur 3. Kaplan-Meier-kurve over samlet overlevelse (ITT-population)



Dataafskæring: 7. september 2012

Pædiatrisk population

I et open-label fase 1-dosiseskaleringsstudie med en enkelt arm blev den maksimalt tolererede dosis (MTD) og/eller den anbefalede fase 2-dosis (RP2D) af pomalidomid hos pædiatriske patienter bestemt til at være 2,6 mg/m²/dag indgivet oralt på dag 1 til dag 21 i en gentagen 28-dages cyklus.

Der blev ikke påvist virkning i et open-label, fase 2-multicenterstudie med parallelle grupper, som blev udført med 52 pomalidomid-behandlede pædiatriske patienter i alderen 4 til 18 år med recidiverende eller progredierende højgrads-gliom, medulloblastom, ependymom eller diffust infiltrerende ponsgliom (DIPG) med primær lokalisering i centralnervesystemet (CNS).

I fase 2-studiet opnåede to patienter i gruppen med højgrads-gliom (N = 19) et respons ifølge protokollen; en af disse patienter opnåede et delvist respons (PR) og den anden patient opnåede en langvarig stabil sygdom (SD), som resulterede i et objektivt respons (OR) og en langvarig SD-rate på 10,5 % (95 % CI: 1,3, 33,1). En patient i ependymom-gruppen (N = 9) opnåede langvarig SD, som resulterede i en OR og en langvarig SD-rate på 11,1 % (95 % CI: 0,3, 48,2). Der blev ikke observeret nogen bekræftet OR eller langvarig SD hos nogen af de evaluerbare patienter i hverken gruppen med diffust infiltrerende ponsgliom (DIPG) (N = 9) eller i medulloblastom-gruppen (N = 9). Ingen af de 4 parallelle grupper, der blev vurderet i dette fase 2-studie, opnåede det primære endepunkt som var objektiv respons eller langvarig stabil sygdom.

Den overordnede sikkerhedsprofil for pomalidomid hos pædiatriske patienter var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil hos voksne. Farmakokinetiske (PK) parametre blev evalueret i en integreret PK-analyse i fase 1- og fase 2-studierne, og der blev ikke fundet nogen signifikant forskel i forhold til dem, der blev observeret hos voksne patienter (se pkt. 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Pomalidomid absorberes med en maksimal plasmakoncentration ($C_{\max}$) efter 2-3 timer og med mindst 73 % af en enkelt oral dosis absorberet. Den systemiske eksponering (AUC) af pomalidomid øges omtrentlig linært og dosisproportionalt. Efter flere doser har pomalidomid en akkumulationsratio på 27 til 31 % på AUC.

Administration sammen med måltider med højt fedt- og kalorieindhold sænker absorptionsraten, nedsætter den gennemsnitlige plasma- $C_{\max}$ med ca. 27 %, men har kun minimal virkning på den samlede absorptionsgrad med 8 % reduktion af gennemsnitligt AUC. Derfor kan pomalidomid administreres uden hensyntagen til fødevarerindtagelse.

Fordeling

Pomalidomid har et gennemsnitligt tilsyneladende fordelingsvolumen (V_d/F) på mellem 62 og 138 l ved *steady state*. Pomalidomid fordeles til sæden hos raske personer med en koncentration på ca. 67 % af plasmaniveauet 4 timer efter dosis (omtrentlig $T_{\max}$) efter dosering med 2 mg én gang dagligt i 4 dage. *In-vitro*-binding af pomalidomid-enantiomerer til proteiner i humant plasma er i intervallet 12-44 % og er ikke koncentrationsafhængig.

Biotransformation

Pomalidomid var den vigtigste cirkulerende komponent (ca. 70 % af radioaktiviteten i plasma) *in vivo* hos raske personer, der fik en enkelt oral dosis af [¹⁴C]-pomalidomid (2 mg). Der var ingen metabolitter med > 10 % i forhold til udgangsstoffet eller total radioaktivitet i plasma.

De primære metaboliseringsveje for udskillelse af radioaktivitet er hydroxylering med efterfølgende glukuronidering, eller hydrolyse. *In vitro* blev CYP1A2 og CYP3A4 identificeret som de primære enzymer, der var involveret i den CYP-medierede hydroxylering af pomalidomid, med yderligere

mindre bidrag fra CYP2C19 og CYP2D6. Pomalidomid er også et substrat for P-glykoprotein *in vitro*. Administration af pomalidomid sammen med den potente CYP3A4/5- og P-gp-hæmmer ketoconazol eller den potente CYP3A4/5-inducer carbamazepin havde ingen klinisk relevant virkning på eksponeringen for pomalidomid. Administration af den potente CYP1A2-hæmmer fluvoxamin sammen med pomalidomid, når ketoconazol var til stede, øgede den gennemsnitlige eksponering for pomalidomid med 107 % (90 % konfidensinterval 91-124 %) sammenlignet med pomalidomid plus ketoconazol. I et andet studie, der blev udført for udelukkende at evaluere metaboliske ændringer pga. CYP1A2-hæmning, øgede samtidig administration af fluvoxamin alene og pomalidomid den gennemsnitlige eksponering for pomalidomid med 125 % (90 % konfidensinterval 98-157 %) sammenlignet med pomalidomid alene. Hvis potente CYP1A2-hæmmere (f.eks. ciprofloxacin, enoxacin og fluvoxamin) administreres sammen med pomalidomid, skal dosis af pomalidomid reduceres med 50 %. Tobaksrygning vides at inducere CYP1A2-isoformen, men administration af pomalidomid til rygere havde ingen klinisk relevant indvirkning på eksponeringen for pomalidomid sammenlignet med den eksponering for pomalidomid, der blev observeret hos ikke-rygere.

Baseret på *in vitro*-data hæmmer eller inducerer pomalidomid ikke cytochrom P-450-isoenzymer og hæmmer ikke nogen af de undersøgte lægemiddeltransportere. Klinisk relevante interaktioner forventes ikke, når pomalidomid administreres sammen med substrater for disse metaboliseringsveje.

Elimination

Pomalidomid elimineres med en median plasma-halveringstid på ca. 9,5 timer hos raske personer, og ca. 7,5 timer hos patienter med myelomatose. Pomalidomid har en gennemsnitlig total legemsclearance (CL/F) på ca. 7-10 l/t.

Efter en enkelt oral administration af [¹⁴C]-pomalidomid (2 mg) til raske personer blev ca. 73 % og 15 % af den radioaktive dosis elimineret i hhv. urin og fæces, hvoraf ca. 2 % og 8 % af det doserede radioaktive kulstof blev elimineret som pomalidomid i urin og fæces.

Pomalidomid metaboliseres i udstrakt grad før udskillelse, og de resulterende metabolitter udskilles primært i urinen. De 3 hovedmetabolitter i urinen (der dannes via hydrolyse eller hydroxylering med efterfølgende glukuronidering) udgør ca. hhv. 23 %, 17 % og 12 % af dosis i urinen.

CYP-afhængige metabolitter udgør ca. 43 % af den totalt udskilte radioaktivitet, mens ikke-CYP-afhængige hydrolytiske metabolitter udgør 25 %, og udskillelsen af uomdannet pomalidomid udgør 10 % (2 % i urin og 8 % i fæces).

Populationsfarmakokinetik (PK)

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse under anvendelse af en to-kompartimentmodel havde raske personer og MM-patienter sammenlignelige tilsyneladende clearance-værdier (CL/F) og tilsyneladende centrale fordelingsvolumener (V_2/F). I det perifere væv blev pomalidomid fortrinsvist optaget i tumorer med en tilsyneladende perifer fordelingsclearance (Q/F) og et tilsyneladende perifert fordelingsvolumen (V_3/F), som er hhv. 3,7 og 8 gange større end for raske personer.

Pædiatrisk population

Efter en enkelt oral dosis pomalidomid hos børn og unge voksne med recidiverende eller progredierende primær hjernetumor var den mediane T_{max} 2 til 4 timer efter dosis og svarede til de geometriske middelværdier for C_{max} (CV %) på 74,8 (59,4 %), 79,2 (51,7 %) og 104 (18,3 %) ng/ml ved dosisniveauerne på henholdsvis 1,9, 2,6 og 3,4 mg/m². AUC_{0-24} og AUC_{0-inf} fulgte tilsvarende tendenser med samlet eksponering i området fra ca. 700 til 800 t ng/ml ved de 2 lave doser og ca. 1200 t ng/ml ved den høje dosis. Estimer for halveringstid lå i området fra ca. 5 til 7 timer.

Ingen klare tendenser kunne tilskrives stratificeringen efter alder og steroidbrug ved MTD'en.

Samlet set indikerer dataene, at AUC blev forøget næsten proportionalt med forøgelsen i pomalidomiddosis, mens forøgelsen i $C_{\max}$ generelt var mindre end proportional.

Pomalidomids farmakokinetik efter oral administration af dosisniveauer på 1,9 mg/m²/dag til 3,4 mg/m²/dag blev fastslået i en integreret analyse fra et fase 1- og et fase 2-studie hos 70 patienter i alderen fra 4 til 20 år med recidiverende eller progredierende pædiatriske hjernetumorer. Profilerne for koncentration-tid for pomalidomid blev tilstrækkeligt beskrevet med en farmakokinetisk 1-kompartimentmodel med førsteordens absorption og elimination. Pomalidomid udviste lineær og tidsuafhængig farmakokinetik med moderat variabilitet. De typiske værdier for CL/F, Vc/F, Ka, forsinkelse (lag time) for pomalidomid var henholdsvis 3,94 l/t, 43,0 l, 1,45 t⁻¹ og 0,454 t. Den terminale eliminationshalveringstid for pomalidomid var 7,33 timer. Med undtagelse af legemsoverfladeareal (BSA) havde ingen af de testede kovariater, herunder alder og køn, nogen indvirkning på pomalidomids farmakokinetik. Selvom BSA blev identificeret som en statistisk signifikant kovariat for pomalidomids CL/F og Vc/F, blev BSAs indvirkning på eksponeringsparametrene ikke vurderet at være klinisk relevant.

Generelt er der ingen signifikant forskel i pomalidomids farmakokinetik mellem børn og voksne patienter.

Ældre

Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser hos raske personer og patienter med myelomatose har alder (19-83 år) ingen signifikant indvirkning på pomalidomids orale clearance. I kliniske studier var dosisjustering ikke nødvendig hos ældre (> 65 år) patienter, der fik pomalidomid (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Populationsfarmakokinetiske analyser viste, at farmakokinetiske parametre for pomalidomid ikke i bemærkelsesværdig grad var påvirket hos patienter med nedsat nyrefunktion (defineret ved kreatininclearance eller estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR]) sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (CrCl $\geq$ 60 ml/minut). Gennemsnitlig normaliseret AUC-eksponering over for pomalidomid var 98,2 % med et 90 % konfidensinterval [77,4 % til 120,6 %] hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR $\geq$ 30 til $\leq$ 45 ml/minut/1,73 m²) sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Gennemsnitlig normaliseret AUC-eksponering over for pomalidomid var 100,2 % med et 90 % konfidensinterval [79,7 % til 127,0 %] hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, som ikke var dialysekrævende (CrCl < 30 eller eGFR < 30 ml/minut/1,73 m²), sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Gennemsnitlig normaliseret AUC-eksponering over for pomalidomid var forøget med 35,8 % med et 90 % CI [7,5 % til 70,0 %] hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, der var dialysekrævende (CrCl < 30 ml/minut, dialysekrævende), sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. De gennemsnitlige ændringer i eksponering over for pomalidomid hos hver af disse grupper med nedsat nyrefunktion er ikke af en størrelsesorden, der kræver dosisjusteringer.

Nedsat leverfunktion

De farmakokinetiske parametre blev i beskedent omfang ændret hos patienter med nedsat leverfunktion (defineret i henhold til Child-Pugh-kriterier) sammenlignet med raske personer. Sammenlignet med raske personer steg den gennemsnitlige eksponering for pomalidomid med 51 % (90 % konfidensinterval 9-110 %) hos patienter med let nedsat leverfunktion, med 58 % (90 % konfidensinterval 13-119 %) hos patienter med moderat nedsat leverfunktion og med 72 % (90 % konfidensinterval 24-138 %) hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Den gennemsnitlige stigning i eksponering for pomalidomid hos hver af disse grupper med nedsat leverfunktion er ikke af en størrelsesorden, hvor det er nødvendigt at justere behandlingsprogrammet eller dosen (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsstudier med gentagne doser

Hos rotter var kronisk administration af pomalidomid med doser på 50, 250 og 1000 mg/kg/dag i 6 måneder veltolereret. Ingen uønskede fund blev bemærket ved op til 1000 mg/kg/dag (175 gange eksponeringen i forhold til en klinisk dosis på 4 mg).

Hos aber blev pomalidomid evalueret i studier med gentagne doser med en varighed på op til 9 måneder. I disse studier udviste aberne større følsomhed for virkningen af pomalidomid end rotterne. De primære toksiciteter observeret hos aber var forbundet med de hæmatopoietiske /lymforetikulære systemer. I 9-måneders studiet med aber med doser på 0,05, 0,1 og 1 mg/kg/dag blev der observeret morbiditet og tidlig eutanasi hos 6 dyr ved en dosis på 1 mg/kg/dag, og de blev tilskrevet immunsuppressive virkninger (stafylokok-infektion, nedsat antal lymfocytter i det perifere blod, kronisk inflammation i tyktarmen, histologisk lymfoid udtømmning og hypocellularitet i knoglemarven) ved høje eksponeringer af pomalidomid (15 gange eksponeringen i forhold til en klinisk dosis på 4 mg). Disse immunsuppressive virkninger førte til tidlig eutanasi hos 4 aber på grund af en dårlig sundhedstilstand (vandig afføring, appetitløshed, nedsat fødeindtagelse og vægttab). En histopatologisk evaluering af disse dyr viste kronisk inflammation i tyktarmen og atrofi af villi intestinales. Stafylokok-infektion blev observeret hos 4 aber, 3 af disse dyr responderede på antibiotika, og 1 døde uden behandling. Desuden førte fund i overensstemmelse med akut myelogen leukæmi til eutanasi af 1 abe. Kliniske observationer og klinisk patologi og/eller knoglemarvsændringer observeret hos dette dyr var i overensstemmelse med immunsuppression. Minimal eller let galdevejsproliferation med relaterede forhøjelser i alkalisk fosfatase og GGT blev også observeret ved 1 mg/kg/dag. Evaluering af dyr i bedring indikerede, at alle behandlingsrelaterede fund var reversible 8 uger efter doseringsophør undtagen proliferation af intrahepatiske galdeveje observeret hos 1 dyr i gruppen med 1 mg/kg/dag. Niveauet for ingen observerede bivirkninger (NOAEL – *No Observed Adverse Effect Level*) var 0,1 mg/kg/dag (0,5 gange eksponeringen i forhold til en klinisk dosis på 4 mg).

Genotoksicitet/karcinogenicitet

Pomalidomid var ikke mutagent i bakterielle og mæmmale mutationsanalyser, og det inducerede ikke kromosomændringer i lymfocytter fra humant, perifert blod eller mikronuklei-dannelse i polykromatiske erythrocytter fra knoglemarven hos rotter, der fik doser på op til 2000 mg/kg/dag. Der er ikke blevet udført karcinogenicitetsstudier.

Fertilitet og tidlig embryoudvikling

I et studie af fertilitet og tidlig embryoudvikling hos rotter blev pomalidomid administreret til hanner og hunner i doser på 25, 250 og 1000 mg/kg/dag. Uterine undersøgelser på gestationsdag 13 viste nedsat gennemsnitligt antal levedygtige embryoer og et øget postimplantationstab ved alle dosisniveauer. Derfor var NOAEL for disse observerede virkninger < 25 mg/kg/dag (AUC_{24h} var 39.960 ng•t/ml (nanogram•time/ml) ved denne lavest testede dosis, og eksponeringsratio var 99 gange i forhold til en klinisk dosis på 4 mg). Når de behandlede hanner i dette studie blev parret med ubehandlede hunner, var alle uterine parametre sammenlignelige med kontrollerne. Baseret på disse resultater kunne de observerede virkninger tilskrives behandling af hunnerne.

Embryoføtal udvikling

Det blev fundet, at pomalidomid var teratogent hos både rotter og kaniner, når det blev administreret i perioden med major organogenese. I det embryoføtale studie af udviklingstoksicitet hos rotter blev der observeret misdannelser som manglende urinblære, manglende tyreoider samt fusion og forkert placering af lumbale og torakale vertebrale elementer (centrale og/eller neurale buer) ved alle dosisniveauer (25, 250 og 1000 mg/kg/dag).

Der blev ikke observeret maternal toksicitet i dette studie. Derfor var den maternale NOAEL 1000 mg/kg/dag, og NOAEL for udviklingstoksicitet var < 25 mg/kg/dag (AUC_{24h} var 34.340 ng•t/ml på gestationsdag 17 ved denne lavest testede dosis, og eksponeringsratio var 85 gange i forhold til en klinisk dosis på 4 mg). Hos kaniner forårsagede pomalidomid embryoføtale udviklingsmæssige misdannelser ved doser i intervallet fra 10 til 250 mg/kg. Flere hjerteanomalier blev set ved alle doseringer, med signifikant stigning ved 250 mg/kg/dag. Ved 100 og 250 mg/kg/dag var der let øget postimplantationstab og let reduceret føtal legemsvægt. Ved 250 mg/kg/dag omfattede de føtale misdannelser abnormiteter af lemmer (bøjede og/eller roterede for- og/eller bagben, ikke vedhæftede eller manglende tæer) og dermed forbundne skeletmisdannelser (ikke ossificerede metakarpalknogler, forkert placerede falanks og metakarpalknogler, manglende tæer, ikke ossificerede falanks samt korte, ikke ossificerede eller bøjede tibia), moderat dilation af den laterale ventrikel i hjernen, unormal placering af den højre subclavia-arterie, manglende intermediær lungelap, lavt placerede nyrer, ændret levermorfologi, ufuldstændigt eller ikke ossificeret bækken, et forhøjet gennemsnit for overtallige torakale ribben og et nedsat gennemsnit for ossificerede tarsalknogler. En let reduktion i maternal vægtøgning, signifikant reduktion i triglycerider og en signifikant reduktion i absolut og relativ miltvægt blev observeret ved 100 og 250 mg/kg/dag. Den maternale NOAEL var 10 mg/kg/dag, og den udviklingsmæssige NOAEL var < 10 mg/kg/dag (AUC_{24h} var 418 ng•t/ml på gestationsdag 19 ved denne lavest testede dosis og sammenligneligt med AUC opnået ved en klinisk dosis på 4 mg).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpesoffer

Kapselindhold

Mannitol (E421)
Stivelse, prægelatineret
Natriumstearyl fumarat

Kapselskal

Imnovid 1 mg hårde kapsler

Gelatine
Titandioxid (E171)
Indigotin (E132)
Gul jernoxid (E172)
Hvidt og sort blæk

Imnovid 2 mg hårde kapsler

Gelatine
Titandioxid (E171)
Indigotin (E132)
Gul jernoxid (E172)
Erythrosin (E127)
Hvidt blæk

Imnovid 3 mg hårde kapsler

Gelatine
Titandioxid (E171)
Indigotin (E132)
Gul jernoxid (E172)
Hvidt blæk

Imnovid 4 mg hårde kapsler
Gelatine
Titandioxid (E171)
Indigotin (E132)
Brilliant blue FCF (E133)
Hvidt blæk

Prægeblæk

Hvidt blæk (Imnovid alle styrker hårde kapsler)
Shellac
Titandioxid (E171)
Simeticon
Propylenglycol (E1520)
Ammoniumhydroxid (E527)

Sort blæk (Imnovid 1 mg hårde kapsler)
Shellac
Jernoxid, sort (E172)
Propylenglycol (E1520)
Ammoniumhydroxid (E527)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Kapslerne er pakket i polyvinylchlorid (PVC)/polychlortrifluorethylen (PCTFE)-blisterpakker med gennembrydelig aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelse på 14 eller 21 kapsler.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Kapslerne må ikke åbnes eller knuses. Hvis pulveret med pomalidomid får kontakt med huden, skal huden straks vaskes grundigt med sæbe og vand. Hvis pomalidomid får kontakt med slimhinder, skal de skylles grundigt med vand.

Sundhedspersoner og omsorgspersoner skal bære engangshandsker, når de håndterer blisteren eller kapslen. Handskerne skal derefter tages forsigtigt af for at forhindre eksponering af huden, anbringes i en plastpose af polyethylen, som kan forsegles, og bortskaffes i overensstemmelse med de lokale krav. Derefter skal hænderne vaskes grundigt med sæbe og vand. Kvinder, der er gravide eller tror, de kan være gravide, må ikke håndtere blisteren eller kapslen (se pkt. 4.4).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Ikke anvendt lægemiddel skal afleveres på apoteket efter afsluttet behandling.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Imnovid 1 mg hårde kapsler

EU/1/13/850/001
EU/1/13/850/005

Imnovid 2 mg hårde kapsler

EU/1/13/850/002
EU/1/13/850/006

Imnovid 3 mg hårde kapsler

EU/1/13/850/003
EU/1/13/850/007

Imnovid 4 mg hårde kapsler

EU/1/13/850/004
EU/1/13/850/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 05 august 2013
Dato for seneste fornyelse: 24/04/2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Imnovid findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Holland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal aftale detaljerne i et kontrolleret adgangsprogram med den nationale kompetente myndighed og implementere et sådant program nationalt for at sikre, at:
 - Alle læger, som har til hensigt at ordinere Imnovid, og alle farmaceuter, som måtte udlevere Imnovid, inden lanceringen modtager en "Direkte meddelelse til læger og andre sundhedspersoner (*Direct Healthcare Professional Communication (DHPC-brev)*)", som beskrevet nedenfor.
 - Alle sundhedspersoner, som har til hensigt at ordinere (og udlevere) Imnovid, inden ordinerings foretages (hvor det er relevant, og efter aftale med den nationale kompetente myndighed, udlevering), modtager en pakke med undervisningsmateriale, der indeholder følgende:
 - o Vejledning til sundhedspersoner
 - o Patientbrochurer

- Patientkort
 - Formularer til risikooplysning
 - Oplysninger om, hvor det seneste produktresumé (SmPC) forefindes
2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal implementere et program til svangerskabsforebyggelse i hvert medlemsland. Detaljerne i programmet til svangerskabsforebyggelse skal aftales med den nationale kompetente myndighed i hvert medlemsland og være på plads før lanceringen af lægemidlet.
 3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal aftale den endelige ordlyd i den "Direkte meddelelse til læger og andre sundhedspersoner (DHPC-brev)" og indholdet af undervisningsmaterialet til sundhedspersoner med den nationale kompetente myndighed i hvert medlemsland forud for lanceringen af lægemidlet samt sikre, at materialet indeholder de nøgleelementer, der er beskrevet nedenfor.
 4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal være enig i implementeringen af det kontrollerede adgangsprogram i hvert medlemsland.

Nøgleelementer, der skal inkluderes

"Direkte meddelelse til læger og andre sundhedspersoner (DHPC-brev)" (før lancering)

Den "Direkte meddelelse til læger og andre sundhedspersoner (DHPC-brev)" skal bestå af to elementer:

- En kernetekst, som skal godkendes af Udvalget for lægemidler til mennesker (CHMP)
- Specifikke, nationale krav, som er aftalt med den nationale kompetente myndighed angående:
 - Distribueret af lægemidlet
 - Procedurer til at sikre, at alle passende forholdsregler er blevet taget, inden Imnovid udleveres

Undervisningsmateriale til sundhedspersoner

Pakken med undervisningsmaterialet til sundhedspersoner skal indeholde følgende elementer:

Vejledning til sundhedspersoner

- Kort baggrundsinformation om pomalidomid
- Maksimal varighed af ordineret behandling
 - 4 uger for kvinder i den fertile alder
 - 12 uger for mænd og kvinder, som ikke er i den fertile alder
- Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering pga. pomalidomids teratogenicitet hos dyr og den forventede teratogene effekt af pomalidomid hos mennesker
- Vejledning i håndtering af blisteren eller kapslen med Imnovid til sundhedspersoner og omsorgspersoner
- Sundhedspersoners forpligtelser i forbindelse med ordination eller udlevering af Imnovid
 - Nødvendigheden af at yde omfattende vejledning og rådgivning til patienterne
 - At patienterne skal være i stand til at efterkomme kravene om sikker anvendelse af Imnovid
 - Nødvendigheden af at udlevere patientbrochure, patientkort og/eller tilsvarende redskaber af relevans for patienten
- Råd om sikkerhed, der er relevante for alle patienter
 - Beskrivelse og håndtering af trombocytopeni, herunder incidensrater fra kliniske studier
 - Beskrivelse og håndtering af hjertesvigt
 - Lokale, landespecifikke foranstaltninger for, at en ordination af pomalidomid kan udleveres
 - At ikke anvendte kapsler skal returneres til apoteket ved behandlingens afslutning
 - At patienten ikke må donere blod under behandlingen (herunder ved pausering af behandlingen) og i mindst 7 dage, efter behandlingen med Imnovid er afsluttet

- Beskrivelse af programmet til svangerskabsforebyggelse og kategorisering af patienter på basis af køn og fertilitet
 - Algoritme til implementering af programmet til svangerskabsforebyggelse
 - Definition af kvinder i den fertile alder og af de forholdsregler, som den ordinerende læge skal tage i tvivlstilfælde
- Råd om sikkerhed til kvinder i den fertile alder
 - Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
 - Beskrivelse af programmet til svangerskabsforebyggelse
 - Nødvendigheden af sikker kontraception (selv hvis kvinden har amenorré) og definition af sikker kontraception
 - At hun, hvis hun har brug for at ændre eller stoppe sin svangerskabsforebyggende metode, skal informere:
 - Den læge, der ordinerer det svangerskabsforebyggende middel, om at hun er i behandling med pomalidomid
 - Den læge, der ordinerer pomalidomid, om at hun har stoppet eller ændret sin svangerskabsforebyggende metode
 - Graviditetstest-regime
 - Rådgivning om passende tests
 - Før påbegyndelse af behandlingen
 - Under behandlingen baseret på kontraceptionsmetoden
 - Efter afslutning af behandlingen
 - Nødvendigheden af omgående seponering af behandlingen med Imnovid ved mistanke om graviditet
 - Nødvendigheden af omgående orientering af den behandlende læge ved mistanke om graviditet
- Råd om sikkerhed til mænd
 - Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
 - Nødvendigheden af at anvende kondom, hvis partneren, som der er seksuelt samvær med, er gravid, eller er en kvinde i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception (selv hvis manden er vasktommeret)
 - Under behandlingen med Imnovid
 - I mindst 7 dage efter den afsluttende dosis
 - At han ikke må donere sæd eller sperm under behandlingen (herunder ved pausering af behandlingen) og i mindst 7 dage, efter behandlingen med Imnovid er afsluttet
 - At han øjeblikkeligt skal orientere den behandlende læge, hvis hans partner bliver gravid, mens han tager Imnovid eller kort efter, at han er stoppet med at tage Imnovid
- Krav i tilfælde af graviditet
 - Anvisninger om øjeblikkeligt at seponere Imnovid ved mistanke om graviditet hos kvindelige patienter
 - Nødvendigheden af at henvise patienten til vurdering og rådgivning hos en læge, der er specialiseret i eller har erfaring med teratologi og diagnosticering heraf
 - Lokale kontaktoplysninger for øjeblikkelig indberetning af mistanke om graviditet

Patientbrochurer

Der skal være 3 typer patientbrochurer:

- Brochure til kvindelige patienter i den fertile alder og deres partnere
- Brochure til kvindelige patienter, som ikke er i den fertile alder
- Brochure til mandlige patienter

Alle patientbrochurer skal indeholde følgende elementer:

- At pomalidomid er teratogen hos dyr og forventes at have teratogen virkning hos mennesker
- At pomalidomid kan forårsage trombocytopeni, og at regelmæssige blodprøver er nødvendige
- Beskrivelse af patientkortet og dets nødvendighed

- Vejledning til patienter, omsorgspersoner og familiemedlemmer i håndtering af Imnovid
- Foranstaltninger i det pågældende land eller andre særlige foranstaltninger for, at en ordination af Imnovid kan udleveres
- At patienten ikke må give Imnovid til andre personer
- At patienten ikke må donere blod under behandlingen (herunder ved pausering af behandlingen) og i mindst 7 dage, efter behandlingen med Imnovid er afsluttet
- At patienten skal underrette lægen om alle bivirkninger
- At ikke anvendte kapsler skal returneres til apoteket ved behandlingens afslutning

Følgende oplysninger skal også gives i den relevante brochure:

Brochure til kvindelige patienter i den fertile alder

- Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
- Beskrivelse af programmet til svangerskabsforebyggelse
- Nødvendigheden af sikker kontraception og definition af sikker kontraception
- At hun, hvis hun har brug for at ændre eller stoppe sin svangerskabsforebyggende metode, skal informere:
 - o Den læge, der ordinerer det svangerskabsforebyggende middel, om at hun er i behandling med pomalidomid
 - o Den læge, der ordinerer pomalidomid, om at hun har stoppet eller ændret sin svangerskabsforebyggende metode
- Graviditetstest-regime
 - o Før påbegyndelse af behandlingen
 - o Mindst hver 4. uge under behandlingen (herunder ved pausering af behandlingen) med undtagelse af tilfælde med bekræftet sterilisation ved lukning af tubae
 - o Efter afslutning af behandlingen
- Nødvendigheden af øjeblikkelig seponering af behandlingen med Imnovid evd mistanke om graviditet
- Nødvendigheden af øjeblikkelig orientering af den behandlende læge ved mistanke om graviditet

Brochure til mandlige patienter

- Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
- Nødvendigheden af at anvende kondom, hvis partneren, som der er seksuelt samvær med, er gravid eller er en kvinde i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception (selv hvis manden er vasektomeret)
 - o Under behandlingen med Imnovid (herunder ved pausering af behandlingen)
 - o I mindst 7 dage efter den afsluttende dosis
- At han øjeblikkeligt skal orientere den behandlende læge, hvis hans partner bliver gravid
- At han ikke må donere sæd eller sperm under behandlingen (herunder ved pausering af behandlingen) og i mindst 7 dage, efter behandlingen med Imnovid afsluttes

Patientkort og tilsvarende redskaber

Patientkortet skal indeholde følgende elementer:

- Bekræftelse på, at relevant personlig rådgivning har fundet sted
- Dokumentation for fertilitetsstatus
- Boks (eller lignende), som lægen krydser af, for at bekræfte, at patienten anvender sikker kontraception (hvis kvinden er i den fertile alder)
- Datoerne for og resultaterne af graviditetstests

Formularer til risikooplysning

Der skal være 3 typer af formularer til risikooplysning:

- Kvindelige patienter i den fertile alder
- Kvindelige patienter, som ikke er i den fertile alder
- Mandlige patienter

Alle formularerne til risikooplysning skal indeholde følgende elementer:

- advarsel om teratogenicitet
- patienterne har modtaget relevant rådgivning, før behandlingen påbegyndes
- bekræftelse af patientens forståelse for risikoen ved pomalidomid og programmet til svangerskabsforebyggelse
- dato for rådgivning
- patientoplysninger, underskrift og dato
- navn på ordinerende læge, underskrift og dato
- formålet med dette dokument, dvs. som angivet i programmet til svangerskabsforebyggelse:
”Formålet med denne formular til risikooplysning er at beskytte patienter og eventuelle fostre ved at sikre, at patienterne er fuldstændigt informeret om og forstår risikoen for teratogenicitet og andre bivirkninger forbundet med brugen af pomalidomid. Det er ikke en kontrakt og fritager ikke nogen fra hans/hendes ansvar med hensyn til sikker brug af produktet og forebyggelse af føtal eksponering.”

Formularerne til risikooplysning skal desuden indeholde følgende oplysninger for kvinder i den fertile alder:

- Bekræftelse på, at lægen har informeret om følgende:
 - nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
 - at hvis hun er gravid eller planlægger at blive gravid, må hun ikke tage pomalidomid
 - at hun forstår nødvendigheden af at undgå anvendelse af pomalidomid under graviditet, og at hun skal anvende sikker kontraception uden afbrydelse, mindst 4 uger før behandlingen påbegyndes, under hele behandlingsforløbet samt mindst 4 uger efter endt behandling
 - at hun, hvis hun har brug for at ændre eller stoppe sin kontraceptionsmetode, skal informere:
 - den læge, der ordinerer kontraceptionsmidlet, om, at hun er i behandling med Imnovid
 - den læge, der ordinerer Imnovid, om, at hun har stoppet eller ændret sin kontraceptionsmetode
 - nødvendigheden af graviditetstests, dvs. før behandlingen, mindst hver 4. uge under behandlingen og efter behandlingen er afsluttet
 - nødvendigheden af øjeblikkelig seponering af Imnovid ved mistanke om graviditet
 - nødvendigheden af øjeblikkelig orientering af den behandlende læge ved mistanke om graviditet
 - om ikke at give lægemidlet til andre personer
 - om ikke at donere blod under behandlingen (herunder ved pausering af behandlingen) og i mindst 7 dage, efter behandlingen med Imnovid er afsluttet
 - om at returnere ikke anvendte kapsler til apoteket ved behandlingens afslutning

Formularerne til risikooplysning skal desuden indeholde følgende oplysninger for kvinder, som ikke er i den fertile alder:

- Bekræftelse på, at lægen har informeret om følgende:
 - om ikke at give lægemidlet til andre personer
 - om ikke at donere blod under behandlingen (herunder ved pausering af behandlingen) og i mindst 7 dage, efter behandlingen med Imnovid er afsluttet
 - om at returnere ikke anvendte kapsler til apoteket ved behandlingens afslutning

Formularene til risikooplysning skal desuden indeholde følgende oplysninger for mandlige patienter:

- Bekræftelse på, at lægen har informeret om følgende:
 - nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
 - at pomalidomid findes i sæd og nødvendigheden af at anvende kondom, hvis partneren, som der er seksuelt samvær med, er gravid, eller er en kvinde i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception (selv hvis manden er vasktommeret)
 - at hvis hans partner bliver gravid, skal han øjeblikkeligt orientere den behandlende læge og altid anvende kondom
 - om ikke at give lægemidlet til andre personer
 - om ikke at donere blod eller sæd under behandlingen (herunder ved pausering af behandlingen) og i mindst 7 dage, efter behandlingen med Imnovid er afsluttet
 - om at returnere ikke anvendte kapsler til apoteket ved behandlingens afslutning

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imnovid 1 mg hårde kapsler

pomalidomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 1 mg pomalidomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 hårde kapsler.

21 hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

QR-koden skal indsættes

www.imnovid-eu-pil.com

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

ADVARSEL: Risiko for svære medfødte misdannelser. Må ikke bruges under graviditet eller amning.
Du skal følge "Programmet til svangerskabsforebyggelse" for Imnovid.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel skal afleveres på apoteket.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/850/005 (Pakningsstørrelse på 14 hårde kapsler)
EU/1/13/850/001 (Pakningsstørrelse på 21 hårde kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Imnovid 1 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Imnovid 1 mg hårde kapsler

pomalidomid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imnovid 2 mg hårde kapsler

pomalidomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 2 mg pomalidomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 hårde kapsler.

21 hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

QR-koden skal indsættes

www.imnovid-eu-pil.com

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

ADVARSEL: Risiko for svære medfødte misdannelser. Må ikke bruges under graviditet eller amning.
Du skal følge "Programmet til svangerskabsforebyggelse" for Imnovid.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel skal afleveres på apoteket.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/850/006 (Pakningsstørrelse på 14 hårde kapsler)
EU/1/13/850/002 (Pakningsstørrelse på 21 hårde kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Imnovid 2 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Imnovid 2 mg hårde kapsler

pomalidomid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imnovid 3 mg hårde kapsler

pomalidomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 3 mg pomalidomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 hårde kapsler.

21 hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

QR-koden skal indsættes

www.imnovid-eu-pil.com

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

ADVARSEL: Risiko for svære medfødte misdannelser. Må ikke bruges under graviditet eller amning.
Du skal følge "Programmet til svangerskabsforebyggelse" for Imnovid.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel skal afleveres på apoteket.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/850/007 (Pakningsstørrelse på 14 hårde kapsler)
EU/1/13/850/003 (Pakningsstørrelse på 21 hårde kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Imnovid 3 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Imnovid 3 mg hårde kapsler

pomalidomid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Imnovid 4 mg hårde kapsler

pomalidomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 4 mg pomalidomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 hårde kapsler.

21 hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

QR-koden skal indsættes

www.imnovid-eu-pil.com**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

ADVARSEL: Risiko for svære medfødte misdannelser. Må ikke bruges under graviditet eller amning.
Du skal følge "Programmet til svangerskabsforebyggelse" for Innovid.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel skal afleveres på apoteket.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/850/008 (Pakningsstørrelse på 14 hårde kapsler)
EU/1/13/850/004 (Pakningsstørrelse på 21 hårde kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Imnovid 4 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Imnovid 4 mg hårde kapsler

pomalidomid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Imnovid 1 mg hårde kapsler

Imnovid 2 mg hårde kapsler

Imnovid 3 mg hårde kapsler

Imnovid 4 mg hårde kapsler

pomalidomid

Imnovid forventes at forårsage svære medfødte misdannelser og kan medføre, at fostret dør.

- Du må ikke tage dette lægemiddel, hvis du er gravid, eller hvis du kan blive gravid.
- Du skal følge rådgivningen om prævention beskrevet i denne indlægsseddel.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Innovid
3. Sådan skal du tage Innovid
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Imnovid indeholder det aktive stof 'pomalidomid'. Dette lægemiddel er i familie med thalidomid og tilhører en gruppe lægemidler, som påvirker immunsystemet (kroppens naturlige forsvar).

Anvendelse

Imnovid bruges til at behandle voksne med en type kræft, der kaldes 'myelomatose'.

Imnovid bruges enten sammen med:

- **to andre lægemidler** - der kaldes 'bortezomib' (en type kemoterapi) og 'dexamethason' (et antiinflammatorisk lægemiddel), til personer, som har fået mindst én anden behandling - herunder lenalidomid.

Eller

- **ét andet lægemiddel** - der kaldes 'dexamethason', til personer, hvis myelomatose er forværret, selvom de har fået mindst to andre behandlinger - herunder lenalidomid og bortezomib.

Hvad er myelomatose?

Myelomatose er en kræfttype, der påvirker visse hvide blodlegemer (der kaldes 'plasmaceller'). Disse celler vokser ukontrolleret og ophobes i knoglemarven. Dette fører til beskadigelse af knogler og nyrer.

Myelomatose kan normalt ikke helbredes. Behandling kan imidlertid nedsætte tegn og symptomer, eller få dem til at forsvinde i en periode. Når dette forekommer, kaldes det en 'remission'.

Sådan virker Imnovid

Innovid virker på flere forskellige måder:

- ved at stoppe myelomcellernes udvikling.
- ved at stimulere immunsystemet, så kræftcellerne angribes.
- ved at stoppe dannelsen af blodkar, som forsyner kræftcellerne.

Fordelen ved at bruge Imnovid sammen med bortezomib og dexamethason

Når Imnovid anvendes sammen med bortezomib og dexamethason hos personer, som har fået mindst én anden behandling, kan det forhindre, at myelomatosen forværres:

- Når Imnovid bruges sammen med bortezomib og dexamethason, har det i gennemsnit været op til 11 måneder, før myelomatosen vendte tilbage - sammenlignet med 7 måneder, når patienterne kun fik bortezomib og dexamethason.

Fordelen ved at bruge Imnovid sammen med dexamethason

Når Imnovid anvendes sammen med dexamethason hos personer, som har fået mindst to andre behandlinger, kan det forhindre, at myelomatosen forværres:

- Når Imnovid bruges sammen med dexamethason, har det i gennemsnit været op til 4 måneder, før myelomatosen vendte tilbage - sammenlignet med 2 måneder, når patienterne kun fik dexamethason.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Imnovid

Tag ikke Imnovid:

- hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid – da **Innovid forventes at være skadeligt for det ufødte barn.** (Mænd og kvinder, som tager dette lægemiddel, skal læse punktet "Graviditet, prævention og amning – information til kvinder og mænd" nedenfor).
- hvis du kan blive gravid, med mindre du træffer alle nødvendige forholdsregler for at undgå at blive gravid (se "Graviditet, prævention og amning – information til kvinder og mænd"). Hvis du kan blive gravid, vil din læge notere, at alle nødvendige forholdsregler er blevet truffet, og vil bekræfte dette over for dig, hver gang du får ordineret lægemidlet.
- hvis du er allergisk over for pomalidomid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Imnovid (angivet i punkt 6). Hvis du mener, du kan være allergisk, skal du spørge lægen til råds.

Hvis du er i tvivl, om nogle af ovenstående betingelser gælder for dig, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Imnovid.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Imnovid:

- hvis du tidligere har haft blodpropper. Under din behandling med Imnovid vil du have en øget risiko for at få blodpropper i dine vener og arterier. Din læge kan anbefale, at du tager ekstra lægemidler (f.eks. warfarin), eller lægen kan reducere dosis af Imnovid, for at nedsætte risikoen for, at du får blodpropper.
- hvis du tidligere har haft en allergisk reaktion, såsom udslæt, kløe, hævelse, svimmelhedsfølelse eller vejrtrækningsbesvær, mens du har taget beslægtede lægemidler, der hed enten 'thalidomid' eller 'lenalidomid'.
- hvis du har haft et hjerteanfald, lider af hjertesvigt, har vejrtrækningsbesvær, eller hvis du ryger, har højt blodtryk eller forhøjet kolesterol.
- hvis du har en høj total tumorbyrde i hele kroppen, herunder i knoglemarven. Dette kan føre til en tilstand, hvor tumorerne nedbrydes og giver usædvanlige niveauer af salte i blodet, hvilket kan føre til nyreskade. Du kan også opleve uregelmæssige hjerteslag. Denne tilstand kaldes tumorlysesyndrom.

- hvis du har eller tidligere har haft neuropati (nerveskade, der forårsager prikken eller smerter i hænder eller fødder).
- hvis du har eller tidligere har haft en infektion med hepatitis B. Behandling med Imnovid kan føre til, at hepatitis B-virus igen bliver aktiv hos patienter, der er bærere af virus, og medføre, at infektionen vender tilbage. Din læge bør teste, om du nogensinde har haft hepatitis B-infektion.
- hvis du oplever eller tidligere har oplevet en kombination af nogle af følgende symptomer: udslæt i ansigtet eller udbredt udslæt, hudrødme, høj feber, influenzalignende symptomer, forstørrede lymfeknuder (tegn på en alvorlig hudreaktion, der kaldes lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) eller lægemiddeloverfølsomhedssyndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN) eller Stevens-Johnsons syndrom (SJS). Se også punkt 4 "Bivirkninger").

Det er vigtigt at bemærke, at patienter med myelomatose, der behandles med pomalidomid, kan udvikle andre typer kræft. Derfor skal lægen nøje vurdere fordele og risici, når du får dette lægemiddel ordineret.

Du skal øjeblikkeligt fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du på noget tidspunkt under eller efter behandlingen oplever noget af følgende: sløret syn, synstab, dobbeltsyn, talebesvær, svækkelse af en arm eller et ben, ændring af den måde, du går på, eller problemer med at holde balancen, vedvarende følelsesløshed, nedsat føleevne, tab af føleevne, hukommelsestab eller forvirring. Alle disse reaktioner kan være symptomer på en alvorlig og potentielt dødelig hjernelidelse, der kaldes progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Hvis du havde disse symptomer før behandlingen med Imnovid, skal du fortælle det til lægen, hvis du oplever en ændring af dem.

Ved behandlingens afslutning skal du aflevere alle ubrugte kapsler på apoteket.

Graviditet, prævention og amning - information til kvinder og mænd

Følgende skal overholdes som beskrevet i "Programmet til svangerskabsforebyggelse" for Imnovid. Kvinder, der tager Imnovid, må ikke blive gravide, og mænd må ikke blive fædre. Dette skyldes, at pomalidomid kan skade barnet. Du og din partner skal anvende sikker prævention, mens du tager dette lægemiddel.

Kvinder

Tag ikke Imnovid, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Dette skyldes, at lægemidlet forventes at skade det ufødte barn. Før behandlingen indledes, skal du fortælle det til lægen, hvis du er i stand til at blive gravid, selvom du tror, det er usandsynligt.

Hvis du kan blive gravid:

- skal du bruge sikker prævention i mindst 4 uger før, behandlingen påbegyndes, i al den tid, du får behandlingen, og i mindst 4 uger efter behandlingsophør. Tal med lægen om den bedste præventionsmetode for dig.
- hver gang din læge skriver en recept til dig, vil han sikre, at du forstår de nødvendige forholdsregler, som skal tages for at undgå graviditet.
- din læge vil sørge for, at der bliver udført graviditetstest før behandlingen, mindst hver 4. uge under behandlingen, og mindst 4 uger efter behandlingen er ophørt.

Hvis du bliver gravid trods svangerskabsforebyggelse:

- skal du omgående stoppe behandlingen og straks kontakte lægen.

Amning

Det er ukendt, om Imnovid udskilles i human brystmælk. Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Din læge vil rådgive dig, om du skal stoppe eller fortsætte amningen.

Mænd

Imnovid udskilles i sæden hos mennesker.

- Hvis din partner er eller kan blive gravid, skal du bruge kondom i al den tid, du får behandlingen, og i 7 dage efter behandlingsophør.
- Hvis din partner bliver gravid, mens du tager Innovid, skal du straks fortælle det til lægen. Din partner skal også straks fortælle det til sin læge.

Du må ikke donere sæd eller sperm under behandlingen og i 7 dage efter behandlingsophør.

Bloddonation og blodprøver

Du må ikke være bloddonor under behandlingen og i 7 dage efter behandlingsophør.

Du vil få taget blodprøver før behandlingen og regelmæssigt under behandlingen med Innovid. Dette skyldes, at lægemidlet kan forårsage et nedsat antal blodlegemer, der hjælper med at bekæmpe infektion (hvide blodlegemer), og et nedsat antal blodplader, der hjælper med at stoppe blødningen.

Din læge vil bede dig om at få taget en blodprøve:

- før behandling
- hver uge de første 8 uger af behandlingen
- mindst hver måned derefter, så længe du tager Innovid.

Ud fra disse prøver kan lægen ændre din dosis af Innovid eller standse behandlingen. Lægen kan også ændre dosis eller stoppe behandlingen på grund af din almene helbredstilstand.

Børn og unge

Imnovid bør ikke anvendes til børn og unge mennesker under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Innovid

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette skyldes, at Innovid kan påvirke den måde, nogle af de andre lægemidler virker på. Andre lægemidler kan også påvirke den måde, Innovid virker på.

Fortæl især lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Innovid, hvis du tager nogen af de følgende lægemidler:

- nogle lægemidler mod svampeinfektion, såsom ketoconazol
- nogle antibiotika (for eksempel ciprofloxacin, enoxacin)
- visse lægemidler mod depression, såsom fluvoxamin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle personer føler sig trætte, svimle, forvirrede eller mindre opmærksomme, når de tager Innovid. Hvis dette forekommer, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner.

Imnovid indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Innovid

Du vil få Innovid af en læge med erfaring i at behandle myelomatose.

Tag altid dine lægemidler nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvornår skal du tage Imnovid sammen med andre lægemidler?

Innovid sammen med bortezomib og dexamethason

- Se indlægssedlerne, der følger med bortezomib og dexamethason, for yderligere oplysninger om brug og virkning.
- Imnovid, bortezomib og dexamethason tages i 'behandlingscyklusser'. Hver cyklus varer 21 dage (3 uger).
- Diagrammet nedenfor viser, hvad du skal tage hver dag i en 3-ugers cyklus:
 - o Hver dag skal du kigge i diagrammet og finde den korrekte dag for at se hvilke lægemidler, du skal tage.
 - o Nogle dage tager du alle 3 lægemidler, nogle dage kun 2 lægemidler eller 1 lægemiddel og nogle dage slet ikke nogen.

IMN: Imnovid; **BOR:** Bortezomib; **DEX:** Dexamethason

Cyklus 1 til 8

Dag	Lægemiddelnavn		
	IMN	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√	√	√
5	√		√
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√	√	√
12	√		√
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

Cyklus 9 og fremover

Dag	Lægemiddelnavn		
	IMN	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√		
5	√		
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√		
12	√		
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

- Efter hver 3-ugers cyklus er gennemført, skal der startes en ny.

Innovid kun sammen med dexamethason

- Se indlægssedlen, der følger med dexamethason, for yderligere oplysninger om brug og virkning af dexamethason.
- Imnovid og dexamethason tages i behandlingscyklusser. Hver cyklus varer 28 dage (4 uger).
- Diagrammet nedenfor viser, hvad du skal tage hver dag i en 4-ugers cyklus:
 - o Hver dag skal du kigge i diagrammet og finde den korrekte dag for at se hvilke lægemidler, du skal tage.
 - o Nogle dage tager du begge lægemidler, nogle dage kun 1 lægemiddel og nogle dage slet ingen.

IMN: Imnovid; **DEX:** Dexamethason

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

- Efter hver 4-ugers cyklus er gennemført, skal der startes en ny.

Hvor meget Imnovid skal der tages sammen med andre lægemidler?

Imnovid sammen med bortezomib og dexamethason

- Den anbefalede startdosis af Imnovid er 4 mg pr. dag.
- Den anbefalede startdosis af bortezomib vil blive beregnet af din læge på baggrund af din højde og vægt ($1,3 \text{ mg/m}^2$ legemsoverfladeareal).
- Den anbefalede startdosis af dexamethason er 20 mg pr. dag. Hvis du imidlertid er over 75 år, er den anbefalede startdosis 10 mg pr. dag.

Imnovid kun sammen med dexamethason

- Den anbefalede dosis af Imnovid er 4 mg pr. dag.
- Den anbefalede startdosis af dexamethason er 40 mg pr. dag. Hvis du imidlertid er over 75 år, er den anbefalede startdosis 20 mg pr. dag.

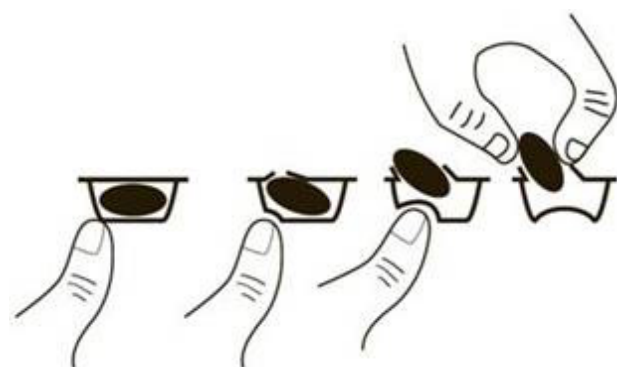
Det kan være nødvendigt, at lægen nedsætter dosis af Imnovid, bortezomib eller dexamethason eller stopper et eller flere af disse lægemidler ud fra resultaterne af dine blodprøver, din almentilstand, andre lægemidler, du evt. tager (f.eks. ciprofloxacin, enoxacin og fluvoxamin), eller hvis du får bivirkninger (især udslæt eller hævelse) af behandlingen.

Hvis du lider af lever- eller nyreproblemer, vil lægen kontrollere din tilstand meget omhyggeligt, så længe du får dette lægemiddel.

Hvordan tages Imnovid

- Kapslerne må ikke knækkes, åbnes eller tygges. Hvis pulveret fra en knækket kapsel får kontakt med huden, vaskes huden straks grundigt med sæbe og vand.
- Sundhedspersonale, omsorgspersoner og pårørende skal bære engangshandsker, når de håndterer blisteren eller kapslen. Handskerne skal derefter tages forsigtigt af for at forhindre eksponering af huden, anbringes i en plastpose af polyethylen, som kan forsegles, og bortskaffes i overensstemmelse med de lokale krav. Derefter skal hænderne vaskes grundigt med sæbe og vand. Kvinder, der er gravide, eller tror, de kan være gravide, må ikke håndtere blisteren eller kapslen.
- Slug kapslerne hele, helst med vand.
- Du kan tage kapslerne enten sammen med eller uden mad.
- Tag dine kapsler på cirka samme tidspunkt hver dag.

Tag kapslen ud af blisteren ved kun at trykke på den ene ende af kapslen, når den presses gennem folien. Tryk ikke midt på kapslen, da det kan forårsage, at den knækker.



Lægen vil rådgive dig om, hvordan og hvornår du skal tage Imnovid, hvis du har nyreproblemer og får dialysebehandling.

Varigheden af behandling med Imnovid

Du skal fortsætte med dine behandlingscykluser, indtil lægen fortæller dig, at du skal stoppe.

Hvis du har taget for meget Imnovid

Hvis du har taget for meget Imnovid, skal du straks tale med en læge eller tage på hospitalet. Medbring lægemiddelpakningen.

Hvis du har glemt at tage Imnovid

Hvis du har glemt at tage Imnovid på en dag, hvor du skulle, skal du tage din næste kapsel som sædvanligt den næste dag. Du må ikke øge det antal kapsler, du tager, for at erstatte den kapsel, som du ikke tog den foregående dag.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Hold op med at tage Imnovid og kontakt straks lægen, hvis du bemærker en af de følgende alvorlige bivirkninger - du kan have behov for akut lægehjælp

- Feber, kulderystelser, ondt i halsen, hoste, mundsår eller andre tegn på infektion (skyldes færre hvide blodlegemer, der bekæmper infektioner).
- Blødning eller blå mærker uden årsag, herunder næseblod og blødning fra tarmen eller maven (skyldes virkningen på blodlegemer, der kaldes 'blodplader').
- Hurtig vejrtrækning, hurtig puls, feber og kulderystelser, udskillelse af meget lidt eller ingen urin, kvalme og opkastning, forvirring, bevidstløshed (skyldes en infektion af blodet, der kaldes sepsis eller septisk shock).
- Alvorlig, vedvarende eller blodig diarré (muligvis med mavesmerter eller feber) forårsaget af bakterier, der kaldes *Clostridium difficile*.
- Brystmerter eller bensmerter og hævelse, især nederst på benet eller i læggen (forårsaget af blodpropper).
- Vejrtrækningsbesvær (fra alvorlige brystinfektioner, lungebetændelse, hjertesvigt eller blodpropper).
- Hævelse af ansigt, læber, tunge og hals, hvilket kan forårsage vejrtrækningsbesvær (skyldes alvorlige former for allergisk reaktion, der kaldes angioødem og anafylaksi).
- Visse typer hudkræft (planocellulært karcinom og basalcellekarcinom), som kan ændre din huds udseende eller forårsage vækster på din hud. Hvis du bemærker nogle hudændringer, mens du tager Imnovid, skal du så hurtigt som muligt fortælle det til lægen.
- Tilbagevendende hepatitis B-infektion, som kan forårsage gulfarvning af hud og øjne, mørkebrun urin, smerter i den højre side af maven, feber og kvalme eller opkastning. Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker nogle af disse symptomer.
- Udbredt udslæt, høj legemstemperatur, forstørrede lymfeknuder og involvering af andre kropsorganer (lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer, som også kaldes DRESS eller lægemiddeloverfølsomhedssyndrom, toksisk epidermal nekrolyse eller Stevens-Johnsons syndrom). Stop med at bruge pomalidomid, hvis du udvikler disse symptomer, og kontakt straks din læge, eller søg lægehjælp. Se også punkt 2.

Hold op med at tage Imnovid og tag straks til lægen, hvis du bemærker en eller flere af de alvorlige bivirkninger anført ovenfor – du kan have behov for akut medicinsk behandling.

Andre bivirkninger

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Åndenød (dyspnø).
- Lungeinfektioner (pneumoni og bronkitis).
- Infektioner i næsen, bihulerne og halsen, forårsaget af bakterier eller vira.
- Influenzelignende symptomer (influenza).
- Lavt antal røde blodlegemer, hvilket kan forårsage blodmangel (anæmi) og medføre træthed og svaghed.
- Lavt niveau af kalium i blodet (hypokaliæmi), hvilket kan forårsage svaghed, muskelkramper, muskelsmerter, hjertebanken, prikkende fornemmelse eller følelsesløshed, dyspnø, humørforandringer.
- Højt blodsukkerniveau.
- En hurtig og uregelmæssig puls (atrieflimmer).
- Appetitløshed.
- Forstoppelse, diarré eller kvalme.
- Opkastning.
- Mavesmerter
- Manglende energi.
- Problemer med at falde i søvn eller blive ved med at sove.
- Svimmelhed, tremor.

- Muskelspasmer, muskelsvaghed.
- Knoglesmerter, rygsmerter.
- Følelsesløshed, stikkende eller brændende fornemmelse i huden, smerter i hænder eller fødder (perifer sensorisk neuropati).
- Hævelser i kroppen, herunder hævede arme og ben.
- Udslæt.
- Urinvejsinfektion, hvilket kan forårsage en brændende fornemmelse, når du lader vandet, eller en hyppigere vandladningstrang.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Faldtendens.
- Blødning inde i kraniet.
- Nedsat evne til at bevæge eller nedsat følelse i hænder, arme, fødder og ben som følge af nerveskader (perifer sensomotorisk neuropati).
- Følelsesløshed, kløe og en følelse af stikken og prikken i huden (paræstesi).
- En snurrende fornemmelse i hovedet, som gør det besværligt at stå op og bevæge sig normalt.
- Hævelse forårsaget af væske.
- Nældefeber (urticaria).
- Kløende hud.
- Helvedesild.
- Hjerteanfald (brystsmerter, der spreder sig til arme, hals, kæbe, svedtendens og åndenød, kvalme eller opkastning).
- Brystsmerter, brystinfektion.
- Forhøjet blodtryk.
- Nedsat antal røde og hvide blodlegemer og blodplader på samme tid (pancytopeni), hvilket vil give dig en større tendens til at bløde og få blå mærker. Du kan føle dig træt og svag og blive stakåndet, og det er også mere sandsynligt, at du får infektioner.
- Nedsat antal lymfocytter (en type hvide blodlegemer), ofte forårsaget af infektion (lymfopeni).
- Lavt niveau af magnesium i blodet (hypomagnesiæmi), som kan forårsage træthed, en generel svaghedsfølelse, muskelkramper, irritabilitet og kan føre til et lavt niveau af calcium i blodet (hypocalcæmi), hvilket kan forårsage følelsesløshed og/eller en stikkende fornemmelse i hænder, fødder eller læber, muskelkramper, muskelsvaghed, ørhed, forvirring.
- Lavt niveau af fosfat i blodet (hypofosfatæmi), som kan forårsage muskelsvaghed og irritabilitet eller forvirring.
- Højt niveau af calcium i blodet (hypercalcæmi), hvilket kan forårsage langsommere reflekser og svaghed i skeletmuskulaturen.
- Forhøjet kalium i blodet, hvilket kan forårsage unormal hjerterytme.
- Nedsat natrium i blodet, hvilket kan forårsage træthed og forvirring, muskeltrækninger, epileptiske anfald og koma.
- Højt niveau af urinsyre i blodet, hvilket kan forårsage en form for gigt, der kaldes podagra.
- Lavt blodtryk, hvilket kan forårsage svimmelhed eller besvimelse.
- Ømhed eller tørhed i munden.
- Ændringer af smagssans.
- Opspilet mave.
- Forvirring.
- Nedtrykthed.
- Bevidstløshed, besvimelse.
- Uklarhed af øjet (grå stær).
- Nyreskader.
- Vandladningsbesvær/vandladningsstop.
- Unormal leverprøve.
- Smerter i bækkenet.
- Vægttab

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Slagtilfælde.
- Betændelse i leveren (hepatitis), hvilket kan forårsage hudkløe, gulfarvning af huden og det hvide i øjnene (gulsot), bleg afføring, mørk urin og mavesmerter.
- Nedbrydningen af kræftceller medfører, at giftige stoffer frigives til blodet (tumorlysesyndrom). Dette kan føre til nyreproblemer.
- Underaktiv skjoldbruskkirtel, hvilket kan forårsage symptomer som træthed, sløvhed, muskelsvaghed, langsom hjerterytme, vægtstigning.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Afstødning af transplanterede solide organer (såsom hjerte eller lever).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteret og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke Imnovid, hvis du bemærker, at pakningen er beskadiget eller udviser tegn på at have været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet, må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller skraldespanden. Al ikke anvendt lægemiddel skal afleveres til apotekspersonalet efter endt behandling.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Imnovid indeholder

- Aktivt stof: pomalidomid.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E421), stivelse; prægelatineret og natriumstearyl fumarat.

Imnovid 1 mg hård kapsel:

- Hver kapsel indeholder 1 mg pomalidomid.
- Kapselskallen indeholder: gelatine, titandioxid (E171), indigotin (E132) og gul jernoxid (E172) samt hvidt og sort blæk.
- Prægeblækket indeholder: shellac, titandioxid (E171), simeticon, propylenglycol (E1520) og ammoniumhydroxid (E527) (hvidt blæk) og shellac, jernoxid, sort (E172), propylenglycol (E1520) og ammoniumhydroxid (E527) (sort blæk).

Imnovid 2 mg hård kapsel:

- Hver kapsel indeholder 2 mg pomalidomid.

- Kapselskallen indeholder: gelatine, titandioxid (E171), indigotin (E132), gul jernoxid (E172), erythrosin (E127) samt hvidt blæk.
- Prægeblækket indeholder: hvidt blæk - shellac, titandioxid (E171), simeticon, propylenglycol (E1520) og ammoniumhydroxid (E527).

Imnovid 3 mg hård kapsel:

- Hver kapsel indeholder 3 mg pomalidomid.
- Kapselskallen indeholder: gelatine, titandioxid (E171), indigotin (E132), gul jernoxid (E172) samt hvidt blæk.
- Prægeblækket indeholder: hvidt blæk - shellac, titandioxid (E171), simeticon, propylenglycol (E1520) og ammoniumhydroxid (E527).

Imnovid 4 mg hård kapsel:

- Hver kapsel indeholder 4 mg pomalidomid.
- Kapselskallen indeholder: gelatine, titandioxid (E171), indigotin (E132), brilliant blue FCF (E133) samt hvidt blæk.
- Prægeblækket indeholder: hvidt blæk - shellac, titandioxid (E171), simeticon, propylenglycol (E1520) og ammoniumhydroxid (E527).

Udseende og pakningsstørrelser

Imnovid 1 mg hårde kapsler: Mørkeblå, uigennemsigtig hætte og gul uigennemsigtig kapselunderdel, præget med "POML1 mg".

Imnovid 2 mg hårde kapsler: Mørkeblå, uigennemsigtig hætte og orange uigennemsigtig kapselunderdel, præget med "POML2 mg".

Imnovid 3 mg hårde kapsler: Mørkeblå, uigennemsigtig hætte og grøn uigennemsigtig kapselunderdel, præget med "POML3 mg".

Imnovid 4 mg hårde kapsler: Mørkeblå, uigennemsigtig hætte og blå uigennemsigtig kapselunderdel, præget med "POML4 mg".

Hver pakning indeholder 14 eller 21 kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Fremstiller

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Detaljerede og opdaterede oplysninger om dette lægemiddel kan ses ved at scanne QR-koden på den ydre emballage med en smarttelefon. De samme oplysninger kan også ses ved at klikke på følgende URL: www.imnovid-eu-pil.com.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om den pålagte, endelige, ikke-interventionelle PASS-studierapport for det/de ovennævnte lægemiddel/lægemidler, er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Studiet CC-4047-MM-015 var en betingelse for markedsføringstilladelsen og bilag II bør derfor opdateres, da studiet er blevet afsluttet. Derudover, blev formularen til rapportering af graviditet fjernet fra vejledningen til sundhedspersoner.

I lyset af tilgængelige data vedrørende den endelige PASS-studierapport er PRAC af den opfattelse, at ændringerne af betingelserne for markedsføringstilladelsen var berettiget.

PRAC anså den opdaterede RMP for værende acceptabel.

CHMP er enig i PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for resultaterne af studiet for det/de ovennævnte lægemiddel/lægemidler er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for det/de ovennævnte lægemiddel/lægemidler markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.