

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

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

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

Imnovid 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 Imnovid er 4 mg 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 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 Imnovid 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 neutrofil-tallet være $\geq 1 \times 10^9/l$, og trombocyt-tallet 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^o

Toksicitet	Dosisjustering
Neutropeni* ANC** < 0,5 x 10 ⁹ /l eller febril neutropeni (feber ≥ 38,5 °C og ANC < 1 x 10 ⁹ /l) ANC vender tilbage til ≥ 1 x 10 ⁹ /l	Afbryd behandlingen med pomalidomid i resten af cyklussen. Kontrollér CBC*** ugentligt. Genoptag behandlingen med pomalidomid med et dosisniveau lavere end den tidligere dosis.
For hvert efterfølgende fald < 0,5 x 10 ⁹ /l ANC vender tilbage til ≥ 1 x 10 ⁹ /l	Afbryd behandlingen med pomalidomid. Genoptag behandlingen med pomalidomid med et dosisniveau lavere end den tidligere dosis.
Trombocytopeni 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 Trombocytaltallet vender tilbage til ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Afbryd behandlingen med pomalidomid. Genoptag behandlingen med pomalidomid med et dosisniveau lavere end den tidligere dosis.
Udslæt 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).
Andet 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).

^o 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 neutrofiltal, ***CBC – komplet blodtælling.

Tabel 3. Pomalidomid dosisreduktion^o

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

^oDosisreduktionen 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 lægemidlet 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 Dyspepsi \geq grad 3	Oprethold dosis og behandl med histamin- (H ₂ -) blokker eller tilsvarende. Reducer med et dosisniveau, hvis symptomerne varer ved. 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 dexamethasondosis 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 Imnovid er 4 mg oralt én gang dagligt på dag 1 til 21 i hver cyklus af 28-dages varighed.

Den anbefalede dosis af dexamethason er 40 mg 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 Dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dages cyklus	> 75 år 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

- *Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason*

Dosisjustering af pomalidomid er ikke nødvendig.

For information om bortezomib, der gives i kombination med Imnovid, henvises til det relevante gældende produktresumé.

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*

Dosisjustering af pomalidomid er ikke nødvendig.

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

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

Administration

Oral anvendelse.

Imnovid 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.

For information om andre lægemidler, der gives i kombination med Innovid, henvises til det relevante gældende produktresumé.

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.

For information om andre lægemidler, der gives i kombination med Innovid, henvises til det relevante gældende produktresumé.

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 dosisafbrydelse 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 uddannet sundhedspersonale 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 æggeledderne
- 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 kontraception 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 overdrage dette lægemiddel til andre og i at aflevere eventuelt ikke anvendte kapsler på apoteket, når behandlingen er afsluttet.

Patienten må ikke donere blod, sæd eller sperm under behandlingen (samt under dosisafbrydelser) og i 7 dage efter ophør 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, ordinations- og udleveringsrestriktioner

For at støtte patienterne, så det undgås, at fostre udsættes for pomalidomid, vil indehaveren af markedsføringstilladelsen udlevere undervisningsmateriale til sundhedspersonale for at underbygge advarslerne vedrørende pomalidomids forventede teratogenicitet, for at rådgive om kontraktion, inden behandlingen indledes, 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 specificeret i ”Programmet til svangerskabsforebyggelse” og forsyne patienten med hensigtsmæssigt uddannelsesmateriale, patientkort og/eller lignende redskaber i overensstemmelse med det nationalt implementerede patientkorts system. Et nationalt kontrolleret udleveringssystem er implementeret i samarbejde med de enkelte nationale myndigheder. Det kontrollerede distributionssystem omfatter anvendelse af et patientkort og/eller ækvivalent redskab for kontrol af ordinerings og/eller udlevering samt indsamling af detaljerede data i relation til indikationen for nøje at overvåge *off label*-anvendelse i det pågældende land. Ideelt bør graviditetstest, ordination og udlevering foregå på samme dag. Udlevering af pomalidomid til kvinder i den fertile alder bør finde stede inden for 7 dage efter ordination og efter en lægeligt superviseret negativ graviditetstest. Ordinationer til kvinder i den fertile alder kan kun 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 varighed 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). 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, brystsmerter, 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 erythropoietiske stoffer medfører en risiko for trombotiske hændelser, herunder tromboemboli. Derfor bør erythropoietiske 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 thyreoideafunktionen, anbefales før behandlingen påbegyndes. Overvågning af thyreoideafunktionen 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 medicinen, 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 lungesyntomerne 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 natrium (23 mg) pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

For information om andre lægemidler, der gives i kombination med Imnovid, henvises til det relevante gældende produktresumé.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkningen af pomalidomid på andre lægemidler

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

Virkningen 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.

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

For information om andre lægemidler, der gives i kombination med Imnovid, henvises til det relevante gældende produktresumé.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraktion hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende en sikker kontraktionsmetode. 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 kontraktion (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 (46,8 %), trombocytopeni (36,7 %) og anæmi (28,4 %). Den hyppigst rapporterede bivirkning var perifer sensorisk neuropati (47,8 %). De mest almindeligt rapporterede grad 3 eller 4 bivirkninger var forstyrrelser i blod og lymfesystem, herunder neutropeni (41,7 %), trombocytopeni (27,3 %) og anæmi (14,0 %). Den mest almindeligt rapporterede alvorlige bivirkning var pneumoni (11,5 %). Andre alvorlige rapporterede bivirkninger omfattede pyreksi (4,0 %), infektion i de nedre luftveje (2,9 %), lungeemboli (2,9 %), influenza (2,9 %) 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

- *Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason*

I det randomiserede studie CC-4047-MM-007 fik 278 patienter pomalidomid, bortezomib og dexamethason (Pom+Btz+Dex-armen). Se pkt. 4.2 for doseringsoplysninger.

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

Hyppigheder for Pom+Btz+Dex (alle grader) defineres i henhold til gældende retningslinjer som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tabel 7. Alle bivirkninger rapporteret i det kliniske studie MM-007 hos patienter behandlet med pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason.

Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger /hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger /hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	<p><u>Meget almindelig</u> Pneumoni Bronkitis Øvre luftvejsinfektion Viral øvre luftvejsinfektion</p> <p><u>Almindelig</u> Sepsis Septisk shock <i>Clostridium difficile</i>-kolitis Luftvejsinfektion Nedre luftvejsinfektion Lungeinfektion Influenza Bronkiolitis Urinvejsinfektion</p>	<p><u>Meget almindelig</u> Pneumoni</p> <p><u>Almindelig</u> Sepsis Septisk shock <i>Clostridium difficile</i>-kolitis Bronkitis Øvre luftvejsinfektion Luftvejsinfektion Nedre luftvejsinfektion Lungeinfektion Influenza Bronkiolitis Urinvejsinfektion</p>
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	<p><u>Almindelig</u> Basalcellekarcinom</p>	
Blod og lymfesystem	<p><u>Meget almindelig</u> Neutropeni Trombocytopeni Leukopeni Anæmi</p> <p><u>Almindelig</u> Febril neutropeni Lymfopeni</p>	<p><u>Meget almindelig</u> Neutropeni Trombocytopeni Anæmi</p> <p><u>Almindelig</u> Febril neutropeni Leukopeni Lymfopeni</p>

Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger /hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger /hyppighed
Metabolisme og ernæring	<u>Meget almindelig</u> Hypokaliæmi Hyperglykæmi <u>Almindelig</u> Hypomagnesiæmi Hypocalcæmi Hypofosfatæmi Hyperkaliæmi Hypercalcæmi	<u>Almindelig</u> Hypokaliæmi Hyperglykæmi Hypomagnesiæmi Hypocalcæmi Hypofosfatæmi Hyperkaliæmi Hypercalcæmi
Psykiske forstyrrelser	<u>Meget almindelig</u> Insomni <u>Almindelig</u> Depression	<u>Almindelig</u> Depression Insomni
Nervesystemet	<u>Meget almindelig</u> Perifer sensorisk neuropati Svimmelhed Tremor <u>Almindelig</u> Synkope Perifer sensomotorisk neuropati Paræstesi Dysgeusi	<u>Almindelig</u> Synkope Perifer sensorisk neuropati Perifer sensomotorisk neuropati <u>Ikke almindelig</u> Svimmelhed Tremor
Øjne	<u>Almindelig</u> Katarakt	<u>Almindelig</u> Katarakt
Hjerte	<u>Almindelig</u> Atrieflimmer	<u>Almindelig</u> Atrieflimmer
Vaskulære sygdomme	<u>Almindelig</u> Dyb venetrombose Hypotension Hypertension	<u>Almindelig</u> Hypotension Hypertension <u>Ikke almindelig</u> Dyb venetrombose
Luftveje, thorax og mediastinum	<u>Meget almindelig</u> Dyspnø Hoste <u>Almindelig</u> Lungeemboli	<u>Almindelig</u> Lungeemboli Dyspnø

Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger /hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger /hyppighed
Mave-tarm-kanalen	<p><u>Meget almindelig</u> Diarré Opkastning Kvalme Forstoppelse</p> <p><u>Almindelig</u> Abdominalsmarter Øvre abdominalsmarter Stomatitis Mundtørhed Udspilet abdomen</p>	<p><u>Almindelig</u> Diarré Opkastning Abdominalsmarter Forstoppelse</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Øvre abdominalsmarter Stomatitis Kvalme Udspilet abdomen</p>
Hud og subkutane væv	<p><u>Almindelig</u> Udslæt</p>	<p><u>Almindelig</u> Udslæt</p>
Knogler, led, muskler og bindevæv	<p><u>Meget almindelig</u> Muskelsvaghed Rygsmarter</p> <p><u>Almindelig</u> Knoglesmarter Muskelspasmer</p>	<p><u>Almindelig</u> Muskelsvaghed Rygsmarter</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Knoglesmarter</p>
Nyrer og urinveje	<p><u>Almindelig</u> Akut nyreskade Kronisk nyreskade Urinretention</p>	<p><u>Almindelig</u> Akut nyreskade Kronisk nyreskade Urinretention</p>
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<p><u>Meget almindelig</u> Træthed Pyreksi Perifert ødem</p> <p><u>Almindelig</u> Brystsmerter ikke fra hjertet Ødem</p>	<p><u>Almindelig</u> Træthed Pyreksi Brystsmerter ikke fra hjertet Perifert ødem Ødem</p>
Undersøgelser	<p><u>Almindelig</u> Forhøjet alaninaminotransferase Vægtreduktion</p>	<p><u>Almindelig</u> Vægtreduktion</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Forhøjet alaninaminotransferase</p>
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikatio ner	<p><u>Almindelig</u> Faldtendens</p>	<p><u>Ikke almindelig</u> Faldtendens</p>

Tabel over bivirkninger

- *Pomalidomid i kombination med dexamethason*

I det randomiserede studie CC-4047-MM-003 blev 302 patienter med relaps og refraktær myelomatose eksponeret for 4 mg pomalidomid administreret én gang dagligt i 21 dage af hver 28-dages cyklus i kombination med en ugentlig lav dosis af dexamethason.

Bivirkningerne observeret hos patienter i behandling med pomalidomid plus dexamethason er opstillet nedenfor i tabel 8 efter systemorganklasse (SOC) og hyppighed for alle bivirkninger (ADR'er) samt for grad 3 eller 4 bivirkninger.

Hyppighederne af bivirkninger er dem, der blev rapporteret i armen med pomalidomid plus dexamethason i studie CC-4047-MM-003 (n = 302). Inden for hver SOC og hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppigheden defineres i henhold til gældende retningslinjer som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tabel 8. Bivirkninger rapporteret i det kliniske studie MM-003 hos patienter behandlet med pomalidomid i kombination med dexamethason

Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4-bivirkninger/ hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	<p><u>Meget almindelig</u> Pneumoni (bakterie-, virus- og svampeinfektioner, herunder opportunistiske infektioner)</p> <p><u>Almindelig</u> Neutropenisk sepsis Bronkopneumoni Bronkitis Luftvejsinfektion Øvre luftvejsinfektion Nasofaryngitis Herpes zoster</p>	<p><u>Almindelig</u> Neutropenisk sepsis Pneumoni (bakterie-, virus- og svampeinfektioner, herunder opportunistiske infektioner) Bronkopneumoni Luftvejsinfektion Øvre luftvejsinfektion</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Bronkitis Herpes zoster</p>
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	<p><u>Ikke almindelig</u> Basalcellekarcinom i huden, Planocellulært karcinom i huden</p>	<p><u>Ikke almindelig</u> Basalcellekarcinom i huden, Planocellulært karcinom i huden</p>
Blod og lymfesystem	<p><u>Meget almindelig</u> Neutropeni Trombocytopeni Leukopeni Anæmi</p> <p><u>Almindelig</u> Febril neutropeni</p>	<p><u>Meget almindelig</u> Neutropeni Trombocytopeni Anæmi</p> <p><u>Almindelig</u> Febril neutropeni Leukopeni</p>

Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4-bivirkninger/ hyppighed
Metabolisme og ernæring	<u>Meget almindelig</u> Nedsat appetit <u>Almindelig</u> Hyperkaliæmi Hyponatriæmi	<u>Almindelig</u> Hyperkaliæmi Hyponatriæmi <u>Ikke almindelig</u> Nedsat appetit
Psyriske forstyrrelser	<u>Almindelig</u> Forvirret tilstand	<u>Almindelig</u> Forvirret tilstand
Nervesystemet	<u>Almindelig</u> Nedsat bevidsthed Perifer sensorisk neuropati Svimmelhed Tremor	<u>Almindelig</u> Nedsat bevidsthed <u>Ikke almindelig</u> Perifer sensorisk neuropati Svimmelhed Tremor
Øre og labyrint	<u>Almindelig</u> Vertigo	<u>Almindelig</u> Vertigo
Vaskulære sygdomme	<u>Almindelig</u> Dyb venetrombose	<u>Ikke almindelig</u> Dyb venetrombose
Luftveje, thorax og mediastinum	<u>Meget almindelig</u> Dyspnø Hoste <u>Almindelig</u> Lungeemboli	<u>Almindelig</u> Dyspnø <u>Ikke almindelig</u> Lungeemboli Hoste
Mave-tarm-kanalen	<u>Meget almindelig</u> Diarré Kvalme Forstoppelse <u>Almindelig</u> Opkastning Mave-tarm-blødning	<u>Almindelig</u> Diarré Opkastning Forstoppelse <u>Ikke almindelig</u> Kvalme Mave-tarm-blødning
Lever og galdeveje	<u>Ikke almindelig</u> Hyperbilirubinæmi	<u>Ikke almindelig</u> Hyperbilirubinæmi
Hud og subkutane væv	<u>Almindelig</u> Udslæt Pruritus	<u>Almindelig</u> Udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	<u>Meget almindelig</u> Knoglesmerter Muskelspasmer	<u>Almindelig</u> Knoglesmerter <u>Ikke almindelig</u> Muskelspasmer

Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4-bivirkninger/ hyppighed
Nyrer og urinveje	<u>Almindelig</u> Nyresvigt Urinretention	<u>Almindelig</u> Nyresvigt <u>Ikke almindelig</u> Urinretention
Det reproduktive system og mammae	<u>Almindelig</u> Bækkensmerter	<u>Almindelig</u> Bækkensmerter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<u>Meget almindelig</u> Træthed Pyreksi Perifert ødem	<u>Almindelig</u> Træthed Pyreksi Perifert ødem
Undersøgelser	<u>Almindelig</u> Nedsat neutrofil Nedsat antal hvide blodlegemer Nedsat trombocyt Forhøjet alaninaminotransferase	<u>Almindelig</u> Nedsat neutrofil Nedsat antal hvide blodlegemer Nedsat trombocyt Forhøjet alaninaminotransferase

Tabel over bivirkninger

Foruden ovennævnte bivirkninger, der er identificeret i de pivotale kliniske studier, er oplysningerne i den følgende tabel 9 indsamlet fra overvågning efter markedsføring.

Hyppigheder defineres i henhold til gældende retningslinjer som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 9. Bivirkninger rapporteret ved anvendelse efter markedsføring hos patienter behandlet med pomalidomid

Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger /hyppighed	Grad 3–4 bivirkninger /hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	<u>Ikke kendt</u> Reaktivering af hepatitis B	<u>Ikke kendt</u> Reaktivering af hepatitis B
Blod og lymfesystem	<u>Almindelig</u> Pancytopeni	<u>Almindelig</u> Pancytopeni
Immunsystemet	<u>Almindelig</u> Angioødem Urticaria <u>Ikke kendt</u> Anafylaksi Afstødning af transplanterede solide organer	<u>Ikke almindelig</u> Angioødem Urticaria <u>Ikke kendt</u> Anafylaksi
Det endokrine system	<u>Ikke almindelig</u> Hypothyroidisme	
Metabolisme og ernæring	<u>Almindelig</u> Hyperurikæmi <u>Ikke almindelig</u> Tumorlysesyndrom	<u>Almindelig</u> Hyperurikæmi <u>Ikke almindelig</u> Tumorlysesyndrom

Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger /hyppighed	Grad 3–4 bivirkninger /hyppighed
Nervesystemet	<u>Almindelig</u> Intrakraniel blødning <u>Ikke almindelig</u> Cerebrovaskulært anfald	<u>Ikke almindelig</u> Cerebrovaskulært anfald Intrakraniel blødning
Hjerte	<u>Almindelig</u> Hjertesvigt Atrieflimmer Myokardieinfarkt	<u>Almindelig</u> Hjertesvigt Atrieflimmer <u>Ikke almindelig</u> Myokardieinfarkt
Luftveje, thorax og mediastinum	<u>Almindelig</u> Næseblod Interstitiel lungesygdom	<u>Ikke almindelig</u> Næseblod Interstitiel lungesygdom
Lever og galdeveje	<u>Ikke almindelig</u> Hepatitis	
Hud og subkutane væv	<u>Ikke kendt</u> Lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer Toksisk epidermal nekrolyse Stevens-Johnsons syndrom	<u>Ikke kendt</u> Lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer Toksisk epidermal nekrolyse Stevens-Johnsons syndrom
Undersøgelser	<u>Almindelig</u> Forhøjet urinsyre i blodet	<u>Ikke almindelig</u> Forhøjet urinsyre i blodet

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

Hos patienter, der fik kombinationsbehandling med pomalidomid i kliniske studier, forekom neutropeni hos op til 46,8 % af patienterne (41,7 % grad 3 eller 4). Neutropeni førte ikke til seponering af pomalidomid hos nogen patienter og var sjældent alvorligt.

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

Hos patienter, der fik kombinationsbehandling med pomalidomid i kliniske studier, forekom trombocytopeni hos 27,0-36,7 % af patienterne. Trombocytopeni var grad 3 eller 4 hos 20,7-27,3 % af patienterne, førte til seponering af pomalidomid hos 0,7 % af patienterne og var alvorligt hos 0,4-1,7 % 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 behandlingscykluser med pomalidomid.

Infektion

Infektion var den mest almindelige ikke-hæmatologiske toksicitet.

Hos patienter, der fik kombinationsbehandling med pomalidomid i kliniske studier, forekom infektion hos 55,0-80,2 % af patienterne (24,0-30,9 % grad 3 eller 4). Øvre luftvejsinfektion og pneumoni var de hyppigst forekommende infektioner. Dødelige infektioner (grad 5) forekom hos 2,7-4,0 % af patienterne. Infektioner førte til seponering af pomalidomid hos 2,0-2,9 % 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).

Hos patienter, der fik kombinationsbehandling med pomalidomid i kliniske studier, forekom venøse tromboemboliske hændelser (VTE) hos 3,3-11,5 % af patienterne (1,3-5,4 % grad 3 eller 4). VTE blev rapporteret som alvorlig hos 1,7-4,3 % af patienterne, ingen dødelige reaktioner blev rapporteret, og VTE var forbundet med seponering af pomalidomid hos op til 1,8 % 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 hhv. bortezomib hos ca. 12,9 % af patienterne, pomalidomid hos 1,8 % og dexamethason hos 2,2 - 8,9 % af patienterne. Se også produktresuméet for bortezomib.

- *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 recidiverende 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. Læger og sundhedspersonale 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 og 10 mg én gang dagligt som gentagne doser hos myelomatosepatienter er undersøgt uden rapporterede alvorlige bivirkninger med relation til overdosering. 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-ubiquitinerings af CRBN i komplekset. E3-ubiquitinligaser er ansvarlige for poly-ubiquitinerings 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 ubiquitinerings 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 10 med afskæringsdatoen 26. okt 2017. Kaplan-Meier-kurven for PFS for ITT-populationen kan ses i figur 1.

Tabel 10. 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.

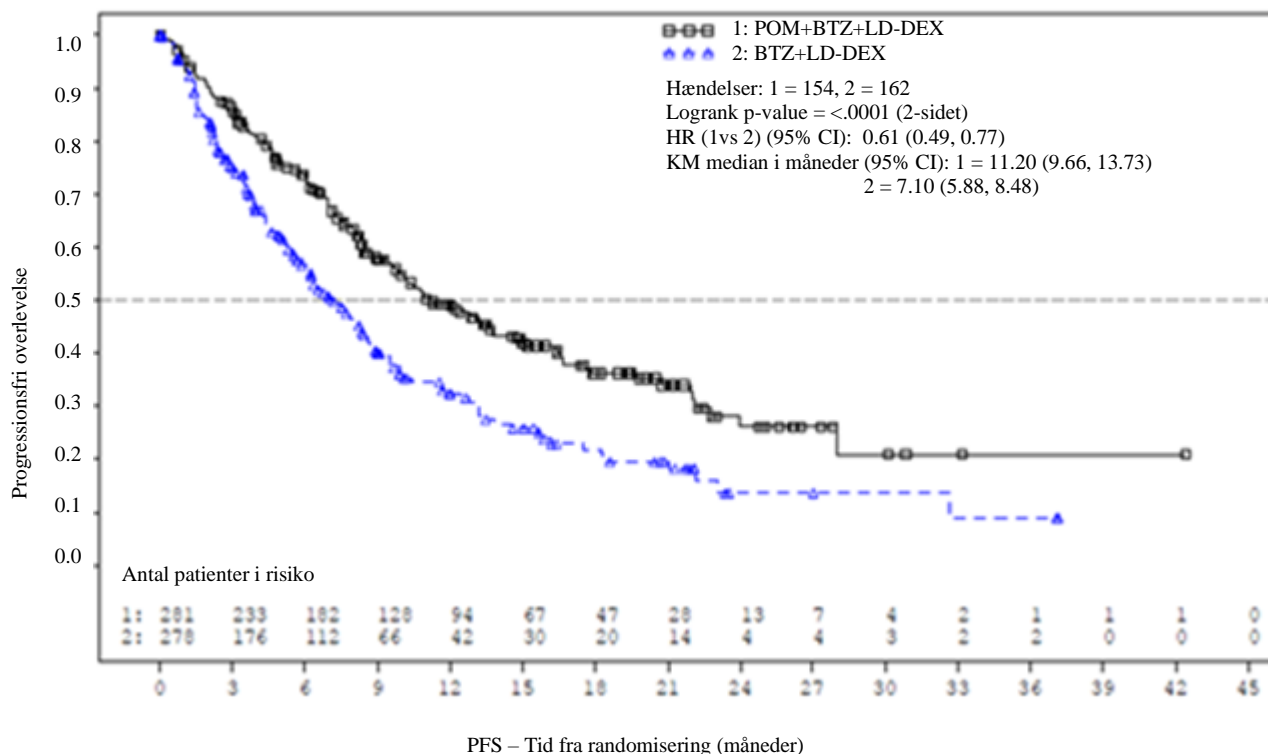
^e Odds ratio er for Pom+Btz+LD-Dex: Btz+LD-Dex.

^f P-værdien er baseret på en CMH-test, stratificeret ved alder (\leq 75 vs. $>$ 75), tidligere antal antimyelomprogrammer (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 antimyelomlinje, 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

Ifølge en interimanalyse for samlet overlevelse (OS) med afskæring den 15. september 2018 (median opfølgning på 26,2 måneder) var median OS-tid fra Kaplan-Meier-estimer 40,5 måneder for Pom+Btz+LD-Dex-armen og 30,5 måneder for Btz+LD-Dex armen, HR = 0,91, 95 % CI: 0,70; 1,18, med en samlet hændelsesrate på 43,3 %.

- *Pomalidomid i kombination med dexamethason*

Virningen 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

overlevelsesrate var 35,99 % \pm 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 overlevelsesrate var 12,15 % \pm 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 11 for ITT-populationen. Kaplan-Meier-kurven for PFS for ITT-populationen kan ses i figur 2.

Tabel 11. 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]
<i>Hazard ratio</i> (POM+LD-Dex:HD-Dex) tosidede 95 % CI ^c	0,45 [0,35-0,59]	
Log-rank-test tosidede p-værdi ^d	<0,001	

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

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

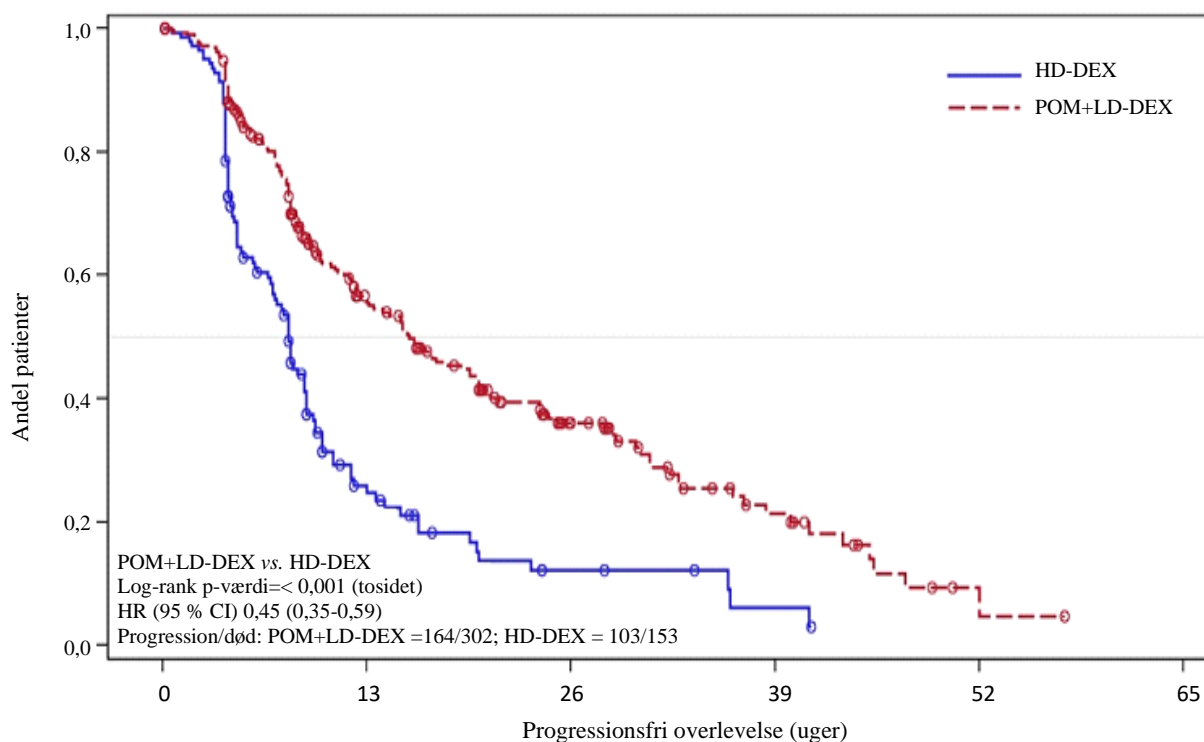
^b 95 % konfidensinterval for median progressionsfri overlevelsestid.

^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 afskæringsdatoen (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 12 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 12. 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 tosidedet p-værdi ^d		<0,001	

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

a Medianen er baseret på Kaplan-Meier-estimat.

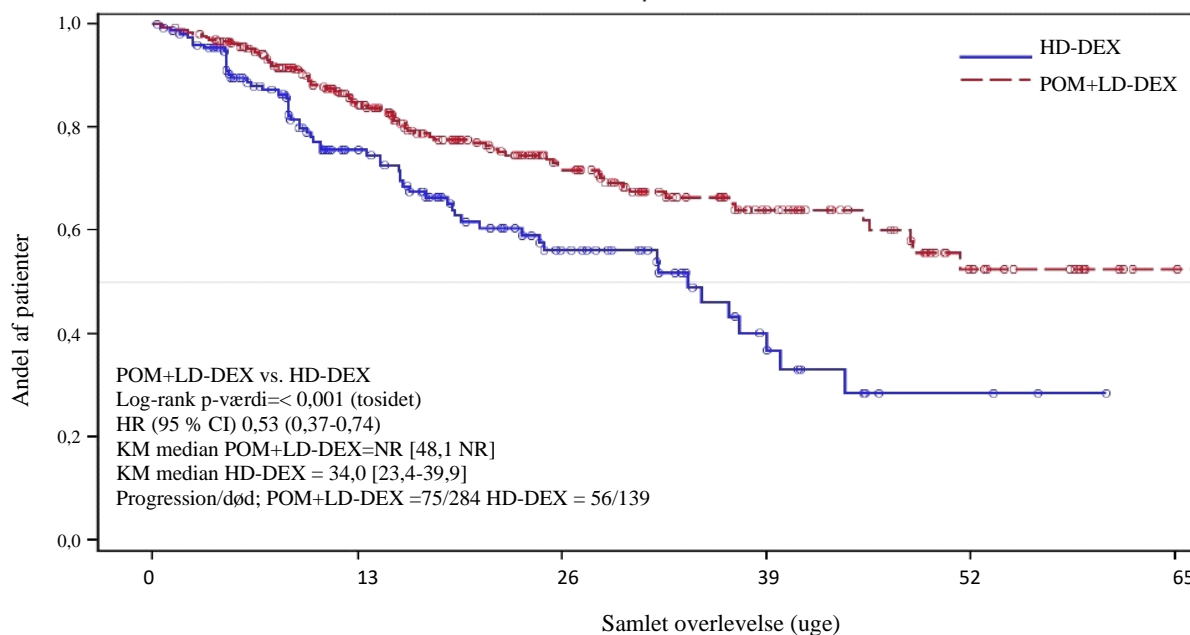
b 95 % konfidensinterval for median progressionsfri overlevelsestid.

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 pongsgliom (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 [^{14}C]-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-isoenzymmer og hæmmer ikke nogen af de undersøgte lægemiddeltransportere. Klinisk relevante lægemiddelinteraktioner 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 perifer 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 tidsafhængig farmakokinetik med moderat variabilitet. De typiske værdier for CL/F, V_c/F , K_a , 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 Prækliniske 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. Niveaulet 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 mammale 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 doseringsniveauer. 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 tyreoidea samt fusion og forkert placering af lumbale og torakale vertebrale elementer (centrale og/eller neurale buer) ved alle doseringsniveauer (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 Hjælpemidler

Kapselindhold

Mannitol (E421)
Stivelse, prægelatineret
Natriumstearylfumarat

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

Imnovid 1 mg hårde kapsler

Hvidt blæk
Shellac
Titandioxid (E171)
Simeticon
Propylenglycol (E1520)
Ammoniumhydroxid (E527)

Sort blæk
Shellac
Jernoxid, sort (E172)
Propylenglycol (E1520)
Ammoniumhydroxid (E527)

Imnovid 2 mg hårde kapsler, Innovid 3 mg hårde kapsler, Innovid 4 mg hårde kapsler

Hvidt blæk
Shellac
Titandioxid (E171)
Simeticon
Propylenglycol (E1520)
Ammoniumhydroxid (E527)

6.2 Uforligeligheder

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) / polychlorotrifluorethylen (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.

Sundhedspersonale 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: 11/07/2018

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 periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger 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 den europæiske webportal for lægemidler.

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 omkring et kontrolleret distributionssystem med den relevante nationale myndighed og implementere et sådant program nationalt for at sikre at:
 - Alle læger, som har til hensigt at ordinere pomalidomid, og alle farmaceuter, der eventuelt udleverer pomalidomid, modtager den nedenfor beskrevne information, der stiles direkte til sundhedspersonalet, inden præparatet markedsføres.
 - Alt sundhedspersonale, som har til hensigt at ordinere (og udlevere) pomalidomid, modtager en informationspakke til læger inden ordination (og hvor det er hensigtsmæssigt og efter aftale med den relevante nationale myndighed, inden udleveringen). Informationspakken indeholder følgende:
 - Sæt med oplysningsmateriale til sundhedspersonale

- Informationsbrochurer til patienter
 - Patientkort
 - Produktresumé (SmPC), indlægsseddel og etikettering.
2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal implementere et program til svangerskabsforebyggelse (PPP, *Pregnancy Prevention Programme*) i hvert medlemsland. Detaljerne i dette PPP skal aftales med den relevante nationale myndighed i hvert enkelt medlemsland og være på plads, inden præparatet markedsføres.
 3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal aftale den endelige ordlyd af den information, der stiles direkte til sundhedspersonale, og indholdet af informationspakken til læger med den relevante nationale myndighed i hvert enkelt medlemsland og sikre, at materialet indeholder de nøgleelementer, der er beskrevet nedenfor.
 4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal aftale implementeringen af patientkortsystemet i hvert enkelt medlemsland.

Nøgleelementer, der skal inkluderes

Information, der stiles direkte til sundhedspersonale (inden præparatet markedsføres)

Den information, der stiles direkte til sundhedspersonale, skal bestå af to elementer:

- En kernetekst, som er godkendt af Udvalget for lægemidler til mennesker (CHMP).
- Specifikke, nationale krav, som er aftalt med den relevante nationale myndighed angående:
 - Distribuering af præparatet
 - Sikkerhed for, at alle passende foranstaltninger er blevet iværksat, inden pomalidomid udleveres

Sættet med oplysningsmateriale til sundhedspersonale

Sættet med oplysningsmateriale til sundhedspersonale skal indeholde følgende elementer:

- Kort baggrundsinformation angående pomalidomid og den godkendte indikation
- Maksimal ordinationsvarighed i henhold til dosisregimerne for de godkendte indikationer
 - 4 uger for kvinder i den fertile alder
 - 12 uger for mænd og kvinder uden for 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 sundhedspersonale og omsorgspersoner
- Sundhedspersonalets forpligtelser i forbindelse med ordinerings af pomalidomid
 - Nødvendigheden af at forsyne patienterne med forståelig vejledning og rådgivning
 - Patienterne skal være i stand til at overholde de krav, der stilles til sikker brug af pomalidomid
 - Nødvendigheden af at forsyne patienterne med en relevant informationsbrochure og patientkort
- Råd om sikkerhed, som er relevante for alle patienter
 - Beskrivelse og håndtering af trombocytopeni, herunder incidensrater fra kliniske studier
 - Beskrivelse og håndtering af hjertesvigt
 - Bortskaffelse af uønsket medicin
 - Lokale, national-specifikke foranstaltninger for, at en ordination af pomalidomid kan udleveres
- Beskrivelse af PPP og kategorisering af patienter på basis af køn og fertilitet
 - Algoritme til implementering af PPP
 - Definition af kvinder i den fertile alder og af de forholdsregler, som lægen skal tage i tvivlstilfælde
- Råd om sikkerhed, som er relevante for kvinder i den fertile alder
 - Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering

- Beskrivelse af PPP
- Nødvendigheden af sikker kontraktion (også selvom kvinden har amenorré) og definition af sikker kontraktion
 - Graviditetstest-regime
 - Rådgivning om passende test
 - Før behandlingen påbegyndes
 - Under behandlingen baserende på kontraktionsmetoden
 - Efter behandlingens afslutning
- Nødvendigheden af omgående at seponere pomalidomid, hvis der er mistanke om graviditet
- Nødvendigheden af omgående at informere lægen, hvis der er mistanke om graviditet
- Råd om sikkerhed, som er relevante for mænd
- Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
- Nødvendigheden af at bruge kondom, hvis partneren, som der er seksuelt samvær med, er gravid eller fertil og ikke anvender nogen former for kontraktion (også selvom manden er vasektomeret)
 - Under behandlingen med pomalidomid
 - I en uge efter sidste dosis
- At han ikke må donere sæd eller sperm under behandlingen (herunder under dosisafbrydelser) og i 7 dage efter seponering af pomalidomid
- At han skal informere den behandlende læge omgående, hvis hans partner bliver gravid, imens han tager eller kort tid efter, at han er ophørt med pomalidomid.
- Krav i forbindelse med en opstået graviditet
- Instruktion i omgående at ophøre med pomalidomid, hvis der er mistanke om graviditet hos kvindelige patienter
- Nødvendigheden af at opsøge en læge med speciale eller erfaring i teratologi og diagnosticering af misdannelser til vurdering og rådgivning
- Detaljerede lokale kontaktoplysninger til rapportering af ethvert tilfælde af mistænkt graviditet
- Formular til rapportering af graviditet
- Formular til patientbekræftelse, så der sikres, at patienterne får relevant rådgivning angående behandlingen, præventionsmetoder og svangerskabsforebyggelse i forhold til deres køn og fertilitetsstatus
- Formularer til rapportering af bivirkninger

Oplysningsbrochurer til patienter

Der bør være tre typer af oplysningsbrochurer til patienterne:

- En brochure til kvindelige patienter i den fertile alder og deres partnere
- En brochure til kvinder, som ikke er i den fertile alder
- En brochure til mænd

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
- Bortskaffelse af uønsket medicin
- Vejledning til patienter, omsorgspersoner og familiemedlemmer i håndtering af pomalidomid
- Nationale eller andre specifikke foranstaltninger for, at en ordination af pomalidomid kan udleveres
- At patienten ikke må give pomalidomid til andre personer
- At patienten ikke må være bloddonor under behandlingen (herunder under dosisafbrydelser) og i 7 dage efter ophør med pomalidomid
- At patienten skal oplyse lægen om enhver bivirkning

Følgende informationer skal også findes i de relevante brochurer:

Brochure til kvindelige patienter i den fertile alder

- Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
- Beskrivelse af PPP
- Nødvendigheden af sikker kontraception og definition af sikker kontraception
- Graviditetstest-regime
 - Før behandling påbegyndes
 - Mindst hver 4. uge under behandlingen (herunder dosisafbrydelser), undtagen hvis der er bekræftet æggeleder-sterilisation
 - Efter behandlingens afslutning
- Nødvendigheden af omgående at ophøre med pomalidomid, hvis der er mistanke om graviditet
- Nødvendigheden af omgående at kontakte lægen, hvis der er mistanke om graviditet

Brochure til mandlige patienter

- Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
- Nødvendigheden af at bruge kondom, hvis partneren, som der er seksuelt samvær med, er gravid eller fertil og ikke anvender nogen former for kontraception (også selvom manden er vasektomeret)
 - Under behandlingen med pomalidomid (herunder dosisafbrydelser)
 - I 7 dage efter sidste dosis.
- At han skal informere den behandlende læge omgående, hvis hans partner bliver gravid
- At han ikke må donere sæd eller sperm under behandlingen (herunder under dosisafbrydelser) og i 7 dage efter ophør med pomalidomid

Patientkort

Patientkortet skal indeholde følgende elementer:

- Bekræftelse på, at patienten har fået relevant rådgivning
 - Dokumentation for fertilitetsstatus
 - Datoerne for og resultaterne af graviditetstests
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
<ul style="list-style-type: none">• Udføre et registerstudie uden intervention efter udstedelse af markedsføringstilladelse af patienter behandlet med pomalidomid for relaps og refraktær myelomatose for at overvåge forekomsten af bivirkninger i "den virkelige verden" og for at overvåge implementeringen og overholdelsen af Celgenes PPP og det kontrollerede distributionssystem på landebasis efter aftale med den relevante nationale myndighed (dvs. overvågning af udfyldelsen af patientkort)	Endelig studierapport: 31. august 2023
<ul style="list-style-type: none">• Virkningsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring (PAES) MM-007: For at undersøge virkningen af pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason yderligere til behandling af voksne patienter med myelomatose, som har fået mindst ét tidligere behandlingsprogram, der inkluderede lenalidomid, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende den endelige analyse af OS fra det randomiserede, åbne fase III-studie MM-007.	4. kvartal 2022

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

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. FREMSTILLERENS 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. FREMSTILLERENS 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. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

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

13. FREMSTILLERENS 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

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

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 sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. 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 Imnovid
3. Sådan skal du tage Imnovid
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

Imnovid 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 forværrer:

- 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 forværrer:

- 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 **Imnovid 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 medicin.
- 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, apotekpersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Imnovid.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekpersonalet eller sundhedspersonalet, 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 medicin (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 bærer 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 denne medicin 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 medicinen 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 medicinen 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 Imnovid, 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 Imnovid. Dette skyldes, at medicinen 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 Imnovid.

Ud fra disse prøver kan lægen ændre din dosis af Imnovid 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 anden medicin sammen med Imnovid

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette skyldes, at Imnovid kan påvirke den måde, nogle af de andre lægemidler virker på. Andre lægemidler kan også påvirke den måde, Imnovid virker på.

Fortæl især lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Imnovid, hvis du tager nogle 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 Imnovid. 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 Imnovid

Du vil få Imnovid 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 sundhedspersonalet.

Hvornår skal du tage Imnovid sammen med anden medicin?

Imnovid 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:
 - Hver dag skal du kigge i diagrammet og finde den korrekte dag for at se hvilke lægemidler, du skal tage.
 - 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.

Imnovid 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:
 - Hver dag skal du kigge i diagrammet og finde den korrekte dag for at se hvilke lægemidler, du skal tage.
 - 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 anden medicin?

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 mg/m² 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

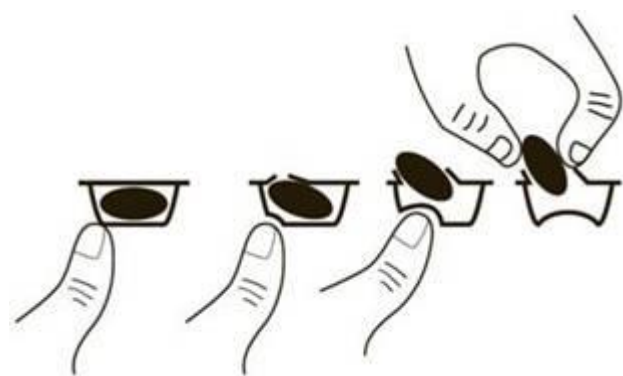
- Den anbefalede dosis af Imnovid er 4 mg pr. dag.
- Den anbefalede startdosis af dexamethason er 40 mg pr. dag. Hvis du imidlertid er over 75 år, er den anbefalede startdosis 20 mg pr. dag.

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 med Imnovid 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 Imnovid 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 al anden medicin 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*.
- Brystsmerter 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 hud 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.
- 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 følelseløshed, dyspnø, humørforandringer.
- Højt blodsukkerniveau.
- Appetitløshed.
- Forstoppelse, diarré eller kvalme.
- Opkastning.
- Manglende energi.
- Problemer med at falde i søvn eller blive ved med at sove.
- Svimmelhed, tremor.
- Muskelspasmer, muskelsvaghed.
- Knoglesmerter, rygsmerte.
- Følelseløshed, stikkende eller brændende fornemmelse i huden, smerter i hænder eller fødder (perifer sensorisk neuropati).
- Hævelser i kroppen, herunder hævede arme og ben.

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).
- Udslæt.
- Kløende hud.
- Helvedesild.
- En hurtig og uregelmæssig puls (atrieflimmer).
- Hjerteranfald (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, muskeltræknings, 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.
- Influenzalignende symptomer (influenza).
- Ømhed eller tørhed i munden.
- Ændringer af smagssans.
- Mavesmerter, opspilet mave.
- Forvirring.
- Nedtrykthed.
- Bevidstløshed, besvimelse.
- Uklarhed af øjet (grå stær).
- Nyreskader.
- Vandladningsbesvær / vandladningsstop.
- Unormal leverprøve.
- Urinvejsinfektion, hvilket kan forårsage en brændende fornemmelse, når du lader vandet, eller en hyppigere vandladningstrang.
- 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, sygeplejerske eller apoteket. 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 på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet skal al ikke anvendt medicin afleveres på apoteket efter endt behandling.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Imnovid indeholder

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

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.

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.

BILAG IV

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

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for pomalidomid er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På grundlag af de tilgængelige data om afstødning af transplanterede solide organer fra litteraturen og spontane rapporter, herunder nogle tilfælde i tidmæssig tæt tilknytning, og i betragtning af en sandsynlig virkningsmekanisme, har PRAC rapporteur vurderet, at en kausal sammenhæng kan påvises mellem pomalidomid og afstødning af transplanterede solide organer. PRAC rapporteur har konkluderet, at produktinformationen for produkter, der indeholder pomalidomid, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for pomalidomid er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder pomalidomid, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse ændres.