

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. Kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imnovid 1 mg kapselit, kovat
Imnovid 2 mg kapselit, kovat
Imnovid 3 mg kapselit, kovat
Imnovid 4 mg kapselit, kovat

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Imnovid 1 mg kapselit, kovat

Yksi kova kapseli sisältää 1 mg:n pomalidomidia.

Imnovid 2 mg kapselit, kovat

Yksi kova kapseli sisältää 2 mg pomalidomidia.

Imnovid 3 mg kapselit, kovat

Yksi kova kapseli sisältää 3 mg pomalidomidia.

Imnovid 4 mg kapselit, kovat

Yksi kova kapseli sisältää 4 mg pomalidomidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Imnovid 1 mg kapselit, kovat

Tummansininen, läpinäkymätön kansiosa ja keltainen, läpinäkymätön runko-osa, painatus ”POML” valkoisella musteella ja ”1 mg” mustalla musteella, koko 4, kova liivatekapseli.

Imnovid 2 mg kapselit, kovat

Tummansininen, läpinäkymätön kansiosa ja oranssi, läpinäkymätön runko-osa, painatus ”POML 2 mg” valkoisella musteella, koko 2, kova liivatekapseli.

Imnovid 3 mg kapselit, kovat

Tummansininen, läpinäkymätön kansiosa ja vihreä, läpinäkymätön runko-osa, painatus ”POML 3 mg” valkoisella musteella, koko 2, kova liivatekapseli.

Imnovid 4 mg kapselit, kovat

Tummansininen, läpinäkymätön kansiosa ja sininen, läpinäkymätön runko-osa, painatus ”POML 4 mg” valkoisella musteella, koko 2, kova liivatekapseli.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Innovid bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä on tarkoitettu sellaisten multipplia myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa, mukaan lukien lenalidomidihoito.

Innovid deksametasoniin yhdistettynä on tarkoitettu sellaisten relapsoitunutta ja refraktorista multipplia myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa, mukaan lukien sekä lenalidomidi- että bortetsomibihoito, ja joiden sairaus eteni viimeisimmän hoidon aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata multipplin myelooman hoitoon perehtyneiden lääkäreiden valvonnassa.

Antoa jatketaan tai muutetaan kliinisten ja laboratoriolöydösten mukaan (ks. kohta 4.4).

Annostus

- *Pomalidomidi bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä*

Innovidin suositeltu aloitusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa suun kautta 21 vuorokauden pituisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–14.

Pomalidomidia annetaan bortetsomibin ja deksametasonin kanssa taulukon 1 mukaisesti. Bortetsomibin suositeltu aloitusannos on 1,3 mg/m² laskimoon tai ihon alle kerran vuorokaudessa taulukon 1 mukaisina päivinä. Deksametasonin suositeltu annos on 20 mg suun kautta kerran vuorokaudessa taulukon 1 mukaisina päivinä.

Hoitoa pomalidomidilla yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa tulee jatkaa taudin etenemiseen tai liiallisen toksisuuden ilmenemiseen saakka.

Taulukko 1. Innovidin suositeltu annostusohjelma bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä

Hoitosykli 1–8	Vuorokausi (21 vrk:n hoitosyklissä)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomidi (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortetsomibi (1,3 mg/m ²)	•			•				•			•										
Deksametasoni (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									

Hoitosykli 9 ja sen jälkeiset hoitosykli	Vuorokausi (21 vrk:n hoitosyklissä)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomidi (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortetsomibi (1,3 mg/m ²)	•							•													
Deksametasoni (20 mg) *	•	•						•	•												

* > 75-vuotiaat potilaat, ks. Erityiset potilasryhmät.

Pomalidomidiannoksen muuttaminen tai hoidon keskeyttäminen

Jotta uusi pomalidomidisykli voidaan aloittaa, neutrofiilimäärän on oltava $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombosyyttimäärän $\geq 50 \times 10^9/l$.

Ohjeet hoidon keskeyttämiseen tai annoksen pienentämiseen pomalidomidiin liittyvien haittavaikutusten yhteydessä on esitetty alla olevassa taulukossa 2; annostasot on määritetty taulukossa 3.

Taulukko 2. Ohjeet pomalidomidiannoksen muuttamiseen^o

Toksisuus	Annosmuutos
<u>Neutropenia*</u> ANC** < $0,5 \times 10^9/l$ tai kuumeinen neutropenia (kuumetta $\geq 38,5 \text{ °C}$ ja ANC < $1 \times 10^9/l$)	Keskeytä pomalidomidihoito hoitosyklin jäljellä olevaksi ajaksi. Seuraa TVK:ta*** viikoittain.
ANC palaa arvoon $\geq 1 \times 10^9/l$	Jatka pomalidomidihoitoa annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi kuin edellinen annos.
Tämän jälkeen aina, kun arvo pienenee < $0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä pomalidomidihoito.
ANC palaa arvoon $\geq 1 \times 10^9/l$	Jatka pomalidomidihoitoa annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi kuin edellinen annos.
<u>Trombosytopenia</u> Trombosyyttimäärä < $25 \times 10^9/l$	Keskeytä pomalidomidihoito hoitosyklin jäljellä olevaksi ajaksi. Seuraa TVK:ta*** viikoittain.
Trombosyyttimäärä palaa arvoon $\geq 50 \times 10^9/l$	Jatka pomalidomidihoitoa annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi kuin edellinen annos.
Tämän jälkeen aina, kun arvo pienenee < $25 \times 10^9/l$	Keskeytä pomalidomidihoito.
Trombosyyttimäärä palaa arvoon $\geq 50 \times 10^9/l$	Jatka pomalidomidihoitoa annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi kuin edellinen annos.
<u>Ihottuma</u> Ihottuma = 2. tai 3. asteen	Harkitse pomalidomidihoidon keskeyttämistä tai lopettamista.
Ihottuma = 4. asteen tai rakkulainen (mukaan lukien angioedeema, anafylaktinen reaktio, hilseilevä tai rakkulainen ihottuma tai epäilty Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) tai yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)).	Lopeta hoito pysyvästi (ks. kohta 4.4).
<u>Muut</u> Muut ≥ 3 . asteen pomalidomidiin liittyvät haittavaikutukset	Keskeytä pomalidomidihoito hoitosyklin jäljellä olevaksi ajaksi. Jatka hoitoa seuraavassa hoitosyklissä annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi kuin edellinen annos (haittavaikutuksen tulee olla hävinnyt tai lieventynyt ≤ 2 . asteeseen, ennen kuin hoitoa jatketaan).

^o Tämän taulukon ohjeet annoksen muuttamiseen koskevat pomalidomidia bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä sekä pomalidomidia deksametasoniin yhdistettynä.

* Neutropenian ilmaantuessa lääkärin on harkittava kasvutekijöiden käyttöä. **ANC – absoluuttinen neutrofiilimäärä; ***TVK – täydellinen verenkuva

Taulukko 3. Pomalidomidiannoksen pienentäminen^o

Annostaso	Suun kautta annettava pomalidomidiannos
Aloituseros	4 mg
Annostaso -1	3 mg
Annostaso -2	2 mg
Annostaso -3	1 mg

^o Tämän taulukon ohjeet annoksen pienentämiseen koskevat pomalidomidia bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä sekä pomalidomidia deksametasoniin yhdistettynä.

Jos haittavaikutuksia esiintyy sen jälkeen, kun annos on pienennetty 1 mg:aan asti, lääkevalmisteen käyttö on lopetettava.

Voimakkaat CYP1A2:n estäjät

Jos voimakkaita CYP1A2:n estäjiä (kuten siprofloksasiinia, enoksasiinia ja fluvoksamiinia) annetaan samanaikaisesti pomalidomidin kanssa, pomalidomidiannosta pitää pienentää 50 % (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Bortetsomibiannoksen muuttaminen tai hoidon keskeyttäminen

Ks. ohjeet hoidon keskeyttämiseen tai annoksen pienentämiseen bortetsomibiin liittyvien haittavaikutusten yhteydessä bortetsomibin valmisteyhteenvedosta.

Deksametasoniannoksen muuttaminen tai hoidon keskeyttäminen

Ohjeet hoidon keskeyttämiseen ja annoksen pienentämiseen pieniannoksiseen deksametasonihoitoon liittyvien haittavaikutusten yhteydessä on esitetty alla olevissa taulukoissa 4 ja 5. Hoidon keskeyttämisen ja jatkamisen tulee kuitenkin perustua lääkärin harkintaan ja voimassa olevaan valmisteyhteenvedoon.

Taulukko 4. Deksametasoniannoksen muuttaminen

Toksisuus	Annosmuutos
Dyspepsia = 1. tai 2. asteen Dyspepsia \geq 3. asteen	Älä muuta annosta, ja hoida histamiinireseptorin (H ₂) salpaajalla tai vastaavalla. Jos oireet jatkuvat, pienennä annosta yhdellä annostasolla. Keskeytä hoito, kunnes oireet ovat hallinnassa. Lisää H ₂ -salpaaja tai vastaava, ja jatka annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi kuin edellinen annos.
Turvotus \geq 3. asteen	Pienennä annosta yhdellä annostasolla, ja käytä tarpeen mukaan diureetteja.
Sekavuus tai mielialan vaihtelut \geq 2. asteen	Keskeytä hoito, kunnes oireet häviävät. Jatka annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi kuin edellinen annos.
Lihashaikkous \geq 2. asteen	Keskeytä hoito, kunnes lihashaikkous \leq 1. asteen. Jatka annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi kuin edellinen annos.
Hyperglykemia \geq 3. asteen	Pienennä annosta yhdellä annostasolla. Hoida tarvittaessa insuliinilla tai suun kautta annettavilla verensokeria alentavilla lääkkeillä.
Akuutti haimatulehdus	Keskeytä deksametasonihoito.

Toksisuus	Annosmuutos
Muut ≥ 3 . asteen deksametasoniin liittyvät haittavaikutukset	Keskeytä deksametasonihoito, kunnes haittavaikutus lievenee ≤ 2 . asteeseen. Jatka annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi kuin edellinen annos.

Jos toksisuuden häviäminen kestää yli 14 vuorokautta, deksametasonihoitoa tulee jatkaa annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi kuin edellinen annos.

Taulukko 5. Deksametasoniannoksen pienentäminen

Annostaso	≤ 75-vuotiaat	> 75-vuotiaat
	Annos (Hoitosykli 1-8: 21 vrk:n hoitosyklin vuorokaudet 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 Hoitosykli ≥ 9: 21 vrk:n hoitosyklin vuorokaudet 1, 2, 8, 9)	Annos (Hoitosykli 1-8: 21 vrk:n hoitosyklin vuorokaudet 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 Hoitosykli ≥ 9: 21 vrk:n hoitosyklin vuorokaudet 1, 2, 8, 9)
Aloituseros	20 mg	10 mg
Annostaso -1	12 mg	6 mg
Annostaso -2	8 mg	4 mg

Deksametasonihoito tulee ≤ 75 -vuotiailla potilailla lopettaa, jos potilas ei siedä 8 mg:n annosta, ja > 75 -vuotiailla potilailla, jos potilas ei siedä 4 mg:n annosta.

Jos hoidon minkä tahansa komponentin antaminen lopetetaan, hoidon jatkaminen jäljellä olevilla lääkevalmisteilla on lääkärin harkinnan varassa.

- *Pomalidomidi deksametasoniin yhdistettynä*

Imnovidin suositeltu aloitusannos on 4 mg pomalidomidia kerran vuorokaudessa suun kautta 28 vuorokauden pituisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21.

Deksametasonin suositeltu annos on 40 mg suun kautta kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1, 8, 15 ja 22.

Hoitoa pomalidomidilla yhdessä deksametasonin kanssa tulee jatkaa taudin etenemiseen tai liiallisen toksisuuden ilmenemiseen saakka.

Pomalidomidiannoksen muuttaminen tai hoidon keskeyttäminen

Ohjeet pomalidomidihoidon keskeyttämiseen ja pomalidomidiannoksen pienentämiseen haittavaikutusten yhteydessä on esitetty taulukoissa 2 ja 3.

Deksametasoniannoksen muuttaminen tai hoidon keskeyttäminen

Ohjeet annoksen muuttamiseen deksametasoniin liittyvien haittavaikutusten yhteydessä on esitetty taulukossa 4. Ohjeet annoksen pienentämiseen deksametasoniin liittyvien haittavaikutusten yhteydessä on esitetty alla olevassa taulukossa 6. Hoidon keskeyttämisen ja jatkamisen tulee kuitenkin perustua lääkärin harkintaan ja voimassa olevaan valmisteyhteenvetoon.

Taulukko 6. Deksametasoniannoksen pienentäminen

Annostaso	≤ 75-vuotiaat	> 75-vuotiaat
	Kunkin 28 vrk:n hoitosyklin vuorokaudet 1, 8, 15 ja 22	Kunkin 28 vrk:n hoitosyklin vuorokaudet 1, 8, 15 ja 22
Aloituseros	40 mg	20 mg
Annostaso -1	20 mg	12 mg

Annostaso	≤ 75-vuotiaat Kunkin 28 vrk:n hoitosyklin vuorokaudet 1, 8, 15 ja 22	> 75-vuotiaat Kunkin 28 vrk:n hoitosyklin vuorokaudet 1, 8, 15 ja 22
Annostaso -2	10 mg	8 mg

Deksametasonihoito tulee ≤ 75-vuotiailla potilailla lopettaa, jos potilas ei siedä 10 mg:n annosta, ja > 75-vuotiailla potilailla, jos potilas ei siedä 8 mg:n annosta.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

- *Pomalidomidi bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä*
Pomalidomidiannoksen säätäminen ei ole tarpeen.

Ks. Innovidin kanssa yhdistelmänä annettavaa bortetsomibia koskevat lisätiedot kyseessä olevan valmisteen voimassa olevasta valmisteyhteenvedosta.

Deksametasonin aloitusannos > 75-vuotiaille potilaille on:

- Hoitosykli 1–8: 10 mg kerran vuorokaudessa kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin vuorokausina 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12
- Hoitosykli 9 ja sen jälkeiset hoitosykli: 10 mg kerran vuorokaudessa kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin vuorokausina 1, 2, 8 ja 9.

- *Pomalidomidi deksametasoniin yhdistettynä*
Pomalidomidiannoksen säätäminen ei ole tarpeen.

Deksametasonin aloitusannos > 75-vuotiaille potilaille on

- 20 mg kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin vuorokausina 1, 8, 15 ja 22.

Maksan vajaatoiminta

Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden kokonaisbilirubiinipitoisuus seerumissa oli > 1,5 x viitealueen yläraja. Maksan vajaatoiminnalla on vähäinen vaikutus pomalidomidin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2). Pomalidomidin aloitusannoksen säätäminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on Child-Pugh-kriteerien mukainen maksan vajaatoiminta. Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on kuitenkin seurattava huolellisesti haittavaikutusten varalta, ja annosta tulee pienentää tai pomalidomidihoito keskeyttää tarvittaessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden pomalidomidiannoksen säätäminen ei ole tarpeen. Hemodialyysipäivinä pomalidomidiannos tulee ottaa vasta hoidon jälkeen.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää pomalidomidia 0–17 vuoden ikäisten lasten multippelin myelooman hoitoon.

Antotapa

Suun kautta.

Innovid kovat kapselit otetaan suun kautta joka päivä samaan aikaan päivästä. Kapseleita ei saa avata, rikkoa eikä pureskella (ks. kohta 6.6). Kapselit on nieltävä kokonaisuutena, mieluiten veden kanssa, joko ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Jos potilas jonakin päivänä unohtaa ottaa pomalidomidiannoksen, hänen tulee ottaa seuraavana päivänä normaali määrätty annos aikataulun mukaisesti. Potilaat eivät saa säätää annosta edellisinä päivinä unohdettujen annosten korvaamiseksi.

On suositeltavaa, että kapselia läpipainopakkauksesta poistettaessa painetaan vain kapselin toisesta päästä sen deformaation tai rikkoutumisen riskin vähentämiseksi.

Katso tiedot Imnovidin kanssa yhdistelmänä annettavista muista lääkevalmisteista kyseessä olevan valmisteen voimassa olevasta valmisteyhteenvedosta.

4.3 Vasta-aiheet

- Raskaus
- Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät kaikki raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyty (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Miespotilaat, jotka eivät kykene noudattamaan edellytetyjä raskaudenehkäisytöimenpiteitä (ks. kohta 4.4)
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Katso tiedot Imnovidin kanssa yhdistelmänä annettavista muista lääkevalmisteista kyseessä olevan valmisteen voimassa olevasta valmisteyhteenvedosta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Teratogeenisuus

Pomalidomidia ei saa ottaa raskauden aikana, koska sillä oletetaan olevan teratogeeninen vaikutus. Pomalidomidi muistuttaa rakenteeltaan talidomidia. Talidomidin tiedetään olevan ihmiselle teratogeeninen aine, joka aiheuttaa vaikea-asteisia hengenvaarallisia syntymävaurioita. Pomalidomidin todettiin olevan teratogeeninen sekä rotille että kaniineille, kun sitä annettiin tärkeimmän organogeneesivaiheen aikana (ks. kohta 5.3).

Kaikkien potilaiden on täytettävä raskaudenehkäisyohjelmassa mainitut ehdot, ellei ole luotettavaa näyttöä siitä, että potilas ei voi tulla raskaaksi.

Kriteerit naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi

Naispotilaan tai miespotilaan naispuolisen kumppanin ei katsota olevan hedelmällinen, jos hän täyttää vähintään yhden seuraavista kriteereistä:

- ikä ≥ 50 vuotta ja luonnollisesti amenorreeinen ≥ 1 vuoden (amenorrea syöpähoidon jälkeen tai imetyksen aikana ei sulje pois raskauden mahdollisuutta)
- ennenaikainen munasarjojen vajaatoiminta, jonka gynekologian erikoislääkäri on varmistanut
- aiemmin suoritettu salpingo-ooforektomia tai hysterektomia
- XY-genotyyppi, Turnerin oireyhtymä, kohdun puuttuminen.

Neuvonta

Pomalidomidi on vasta-aiheinen naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät kaikki seuraavat kriteerit täyty:

- hän ymmärtää sikiölle odotettavasti aiheutuvan teratogeenisen riskin
- hän ymmärtää keskeytyksettä vähintään 4 viikkoa ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja vähintään 4 viikkoa hoidon päätyttyä käytettävän luotettavan ehkäisyn välttämättömyyden
- vaikka naisella, joka voi tulla raskaaksi, olisi amenorrea, hänen on noudatettava kaikkia luotettavasta ehkäisystä annettuja ohjeita
- hänen on kyettävä käyttämään luotettavia ehkäisymenetelmiä
- hän on tietoinen ja ymmärtää raskauden mahdolliset seuraukset ja tarpeen nopeaan konsultointiin raskauden mahdollisuuden yhteydessä
- hän ymmärtää hoidon aloittamisen tarpeen heti pomalidomidin määräämisen jälkeen, raskaustestin ollessa negatiivinen

- hän ymmärtää ja hyväksyy vähintään 4 viikon välein tehtävän raskaustestin välttämättömyyden lukuun ottamatta tapauksia, joissa munanjohdinsterilisaatio on varmistettu
- hän myöntää ymmärtävänsä pomalidomidin käyttöön liittyvät vaarat ja välttämättömät varotoimet.

Lääkkeen määräävän lääkärin on varmistettava niiden naisten osalta, jotka voivat tulla raskaaksi, että:

- potilas täyttää raskaudenehkäisyohjelman asettamat vaatimukset ja potilas ymmärtää asian riittävästi
- potilas on hyväksynyt edellä mainitut hoidon ehdot.

Pomalidomidia käyttävien miespotilaiden osalta farmakokineettiset tiedot ovat osoittaneet, että pomalidomidia esiintyy ihmisen siemennesteessä hoidon aikana. Varotoimena, ja ottaen huomioon erityiset väestöryhmät, joilla on mahdollisesti pidentynyt eliminaatioaika, esim. maksan vajaatoimintaa sairastavat, kaikkien pomalidomidia käyttävien miespotilaiden on täytettävä seuraavat ehdot:

- hänen on ymmärrettävä odotettava teratogeeninen vaara, mikäli hän on sukupuolisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi
- hänen on ymmärrettävä kondomin käytön välttämättömyys, mikäli hän on sukupuolisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi, ja joka ei käytä tehokasta raskaudenehkäisyä, koko hoidon ja hoitotaukojen aikana sekä 7 päivän ajan hoitotauon alkamisesta ja/tai hoidon loppumisesta. Tämä koskee myös miehiä, joille on tehty vasektomia, ja heidän on käytettävä kondomia ollessaan yhdynnässä raskaana olevan naisen kanssa tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi, sillä siemenneste voi siittiöiden puuttumisesta huolimatta sisältää pomalidomidia.
- hänen on ymmärrettävä, että jos hänen naispuolinen kumppaninsa tulee raskaaksi pomalidomidihoidon aikana tai 7 päivän kuluessa pomalidomidihoidon lopettamisen jälkeen, hänen on ilmoitettava siitä välittömästi hoitavalle lääkärille, ja että tällöin on suositeltavaa, että naispuolinen kumppani saa arviointia ja ohjeita varten lähetteen teratologiaan erikoistuneelle tai siitä kokemusta saaneelle lääkärille.

Ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä vähintään yhtä luotettavaa ehkäisy menetelmää vähintään 4 viikkoa ennen hoitoa, hoidon aikana ja vähintään 4 viikkoa pomalidomidihoidon jälkeen ja jopa mahdollisen hoitotauon aikana, ellei potilas sitoudu täydelliseen ja jatkuvaan pidäytymiseen sukupuolisesta kanssakäymisestä, mikä varmistetaan kuukausittain. Mikäli potilas ei aiemmin ole käyttänyt luotettavaa ehkäisyä, hänet on ohjattava asianomaiselle lääkärille ehkäisyneuvontaa varten, jotta potilas voi aloittaa ehkäisyn.

Seuraavassa on esimerkkejä sopivista ehkäisy menetelmistä:

- implantti
- levonorgestreeliä vapauttava kohdunsisäinen ehkäisin
- medroksiprogesteroniasetaattia sisältävä depotvalmiste
- munanjohdinsterilisaatio
- sukupuoliyhdyntä ainoastaan vasektomialla steriloitujen miespuolisten kumppaneiden kanssa; vasektomia on vahvistettava kahdella negatiivisella siemennestetutkimuksella
- ovulaation estävät pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisytabletit (eli desogestreeli).

Pomalidomidia ja deksametasonia käyttävien multipplia myeloomaa sairastavien potilaiden suurentuneen laskimotromboemboliariskin vuoksi suun kautta otettavia yhdistelmäehkäisytabletteja ei suositella (ks. myös kohta 4.5). Jos potilas käyttää suun kautta otettavaa yhdistelmäehkäisyvalmistetta, potilaan tulee siirtyä käyttämään jotakin edellä mainituista luotettavista menetelmistä.

Laskimotromboembolia on mahdollinen 4–6 viikkoa suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön lopettamisen jälkeen. Ehkäisyyn käytettävien steroidien teho saattaa heikentyä, jos niitä käytetään samanaikaisesti deksametasonin kanssa (ks. kohta 4.5).

Implantteihin ja levonorgestreeliä vapauttaviin kohdunsisäisiin ehkäisimiin liittyy lisääntynyt infektiovaara paikalleen asetuksen yhteydessä sekä epäsäännöllinen emätinverenvuoto. Antibioottiprofylaksiaa tulee harkita erityisesti neutropeniaa sairastavilla potilailla.

Kuparia vapauttavien kohdunsisäisten ehkäisimien asettamista ei yleisesti suositella paikoilleen asettamisen yhteydessä esiintyvän mahdollisen infektiovaaran ja kuukautisverenvuodon vuoksi, mikä saattaa aiheuttaa haittaa vaikea-asteista neutropeniaa tai vaikea-asteista trombosytopeniaa sairastaville potilaille.

Raskaustesti

Paikallisen käytännön mukaisesti naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä lääketieteellisesti valvottuja raskaustestejä 25 mIU/ml:n vähimmäisherkkyydellä seuraavien ohjeiden mukaan. Tämä vaatimus koskee myös naisia, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka ovat sitoutuneet täydelliseen ja jatkuvaan pidättymiseen sukupuolisesta kanssakäymisestä. Raskaustestin, lääkkeen määräämisen ja lääkkeen annon tulisi tapahtua mieluiten samana päivänä. Pomalidomidi tulisi antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, 7 vuorokauden kuluessa lääkkeen määräämisestä.

Ennen hoidon aloittamista

Lääketieteellisesti valvottu raskaustesti on tehtävä neuvonnan aikana pomalidomidin määräämisen yhteydessä tai lääkettä määrävän lääkärin vastaanotolla käyntiä edeltävän kolmen vuorokauden aikana, kun potilas on käyttänyt luotettavaa raskaudenehkäisyä vähintään 4 viikkoa. Testin on vahvistettava, että potilas ei ole raskaana aloittaessaan pomalidomidihoidon.

Seuranta ja hoidon päättäminen

Lääketieteellisesti valvottu raskaustesti on toistettava vähintään 4 viikon välein, mukaan lukien vähintään 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen lukuun ottamatta tapauksia, joissa munanjohdinstertilisaatio on varmistettu. Nämä raskaustestit on tehtävä sinä päivänä, jolloin potilas käy lääkettä määrävän lääkärin vastaanotolla tai tätä edeltävän 3 vuorokauden aikana.

Lisävarotoimet

Potilaita on neuvottava, ettei tätä lääkevalmistetta saa koskaan antaa toiselle henkilölle ja että käyttämättömät kapselit on palautettava apteekkiin hoidon päätyttyä. Potilaat eivät saa luovuttaa verta, siittiöitä tai spermaa hoidon aikana (mukaan lukien hoitotaukojen aikana) eikä pomalidomidihoidon päättymistä seuraavien 7 päivän aikana.

Terveydenhuollon ammattilaisten ja huoltajien on läpipainolevyjä tai kapseleita käsitellessään käytettävä kertakäyttöisiä käsineitä. Naisten, jotka ovat raskaana tai epäilevät olevansa raskaana, ei pidä käsitellä läpipainolevyjä tai kapseleita (ks. kohta 6.6).

Koulutusmateriaali, lääkkeen määräämiseen ja antoon liittyvät rajoitukset

Myyntiluvan haltija toimittaa terveydenhuollon ammattilaisille koulutusmateriaalia, joka sisältää varoituksia pomalidomidin odotettavasta teratogeenisuudesta, neuvoja raskaudenehkäisystä ennen hoidon alkamista ja tietoa raskaustestien tekemisen välttämättömyydestä, auttaakseen potilaita välttämään sikiön altistumista pomalidomidille. Lääkkeen määrävän lääkärin on kerrottava potilaalle odotettavissa olevasta teratogeenisesta riskistä ja raskaudenehkäisyyn liittyvistä tarkoin noudatettavista toimenpiteistä, jotka on määritetty raskauden ehkäisyohjelmassa sekä annettava potilaalle asianmukainen koulutusopas, potilaskortti ja/tai vastaava kansallisesti käytössä olevan potilaskorttijärjestelmän mukaisesti. Kunkin maan kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitusti käyttöön on otettu kansallinen lääkkeen määräämiseen ja toimittamiseen liittyvä kontrollijärjestelmä. Kontrollijärjestelmä käsittää potilaskortin ja/tai vastaavan menetelmän käytön lääkkeen määräämisen ja/tai toimittamisen kontrollia varten sekä tarkkojen käyttöaihetta koskevien tietojen keräämisen kyseisellä alueella tapahtuvan käyttöaiheesta poikkeavan käytön seuraamista varten. Raskaustestin, lääkkeen määräämisen ja lääkkeen toimittamisen tulisi tapahtua mieluiten samana päivänä. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pomalidomidi tulee toimittaa 7 vuorokauden

kuluessa lääkkeen määräämisestä ja lääkärin valvoman raskaustestin negatiivisen tuloksen jälkeen. Lääkettä saa määrätä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, enintään 4 viikon hoitajaksoa varten hyväksytyjen käyttöaiheiden annostusohjelmien mukaisesti (ks. kohta 4.2). Muille potilaille lääkettä saa määrätä enintään 12 viikon hoitajaksoa varten.

Hematologiset tapahtumat

Neutropenia oli yleisimmin raportoitu 3. tai 4. asteen hematologinen haittavaikutus potilailla, joilla oli relapsoitunut/refraktorinen multippeli myelooma. Seuraavaksi yleisimmin raportoituja olivat anemia ja trombosytopenia. Potilaita tulee seurata hematologisten haittavaikutusten, etenkin neutropenian, havaitsemiseksi. Potilaita on kehoitettava raportoimaan kuumejaksoista välittömästi. Lääkärin on tarkkailtava potilasta verenvuodon, mukaan lukien nenäverenvuodon, havaitsemiseksi, etenkin jos muiden samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden tiedetään lisäävän verenvuodon riskiä (ks. kohta 4.8). Täydellistä veren kuvaa on seurattava lähtötilanteessa, viikoittain ensimmäisten 8 viikon ajan sekä kuukausittain sen jälkeen. Annoksen säätäminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.2). Potilaat saattavat tarvita verivalmisteita ja/tai kasvutekijöitä.

Tromboemboliset tapahtumat

Pomalidomidia joko yhdessä bortetomibin ja deksametasonin tai yhdessä deksametasonin kanssa saaville potilaille on kehittynyt laskimotromboembolisia tapahtumia (pääasiassa syviä laskimotrombooseja ja keuhkoemboliaa) ja valtimotromboositapahtumia (sydäninfarkteja ja aivoverisuonitapahtumia). Jos potilaalla tiedetään olevan tromboemboolian riskitekijöitä, mukaan lukien aiempi tromboosi, potilasta on seurattava huolellisesti. Muutettavissa olevien riskitekijöiden, kuten tupakoinnin, hypertension ja hyperlipidemian, minimoimiseksi on ryhdyttävä toimenpiteisiin. Potilaan ja lääkärin on tarkkailtava tromboemboolian oireita ja löydöksiä. Potilasta on neuvottava hakeutumaan hoitoon, jos hänelle kehittyy oireita, kuten hengenahdistusta, rintakipua tai raajojen turvotusta. Antikoagulanttihoitoa (ellei vasta-aiheinen) suositellaan (esim. asetyylisalisyylihappoa, varfariinia, hepariinia tai klopidrogreeliä), varsinkin jos potilailla on lisäksi muita tromboottisia riskitekijöitä. Päätös profylaktisista antitromboottisista toimenpiteistä tulee tehdä yksittäisen potilaan taustalla olevien riskitekijöiden huolellisen arvioinnin jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa potilaat saivat profylaktisesti asetyylisalisyylihappoa tai vaihtoehtoisista antitromboottista hoitoa. Erytropoieettisten lääkeaineiden käyttö lisää tromboottisten tapahtumien, kuten tromboemboolian, riskiä. Erytropoieettisia lääkeaineita tai muita tromboembolisten tapahtumien riskiä lisääviä lääkeaineita on siksi käytettävä varoen.

Kilpirauhassairaudet

Kilpirauhasen vajaatoimintatapauksia on raportoitu. Kilpirauhasen toimintaan vaikuttavien samanaikaisten sairauksien saamista optimaaliseen hoitotasapainoon suositellaan ennen hoidon aloittamista. Kilpirauhasen toiminnan seuranta suositellaan hoitoa aloitettaessa ja hoidon aikana.

Perifeerinen neuropatia

Potilaita, joilla oli parhailaan ≥ 2 . asteen perifeerinen neuropatia, ei otettu mukaan pomalidomidilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin. Kun pomalidomidihoidoa harkitaan tälle potilasryhmälle, on noudatettava asianmukaista varovaisuutta.

Merkityksellinen sydämen toimintahäiriö

Potilaita, joilla oli merkityksellinen sydämen toimintahäiriö (kongestiivinen sydämen vajaatoiminta [New York Heart Association -luokka III tai IV], sydäninfarkti 12 kuukauden sisällä tutkimuksen alkamisesta tai epästabili tai huonossa hoitotasapainossa oleva angina pectoris), ei otettu mukaan pomalidomidilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin. Sydäntapahtumia, mukaan lukien kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, keuhkoedeemaa ja eteisvärinää (ks. kohta 4.8), on raportoitu, pääasiassa potilailla, joilla oli jo ennestään sydänsairaus tai sydänsairauden riskitekijöitä. Kun pomalidomidihoidoa harkitaan tälle potilasryhmälle, on noudatettava asianmukaista varovaisuutta,

muun muassa seuraamalla potilaan tilaa säännöllisesti sydäntapahtumien löydösten tai oireiden havaitsemiseksi.

Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymälle altteimpia ovat potilaat, joilla on suuri kasvaintaakka ennen hoitoa. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti, ja asianmukaisiin varotoimenpiteet on ryhdyttävä.

Muut primaarisyövät

Pomalidomidia saavilla potilailla on raportoitu muita primaarisyöpiä, kuten ei-melanoottisia ihosyöpiä (ks. kohta 4.8). Lääkärin on sekä ennen hoitoa että hoidon aikana tutkittava potilas huolellisesti muiden primaarisyöpien havaitsemiseksi tavanomaisen syöpäseulonnan avulla ja aloitettava tarvittaessa asianmukainen hoito.

Allergiset reaktiot ja vaikeat ihoreaktiot

Angioedeemaa, anafylaktisia reaktioita ja vaikea-asteisia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), on raportoitu esiintyneen pomalidomidin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Lääkkeen määrääjien on kerrottava potilaille näiden reaktioiden merkeistä ja oireista, ja potilaita on neuvottava hakeutumaan lääkäriin heti, jos heille ilmaantuu tällaisia oireita. Pomalidomidihoidon lopetettava, jos potilaalle ilmaantuu hilseilevää tai rakkulaista ihottumaa tai jos epäillään Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä tai yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää. Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen näiden reaktioiden häviämisen jälkeen. Talidomidi- tai lenalidomidihoidon yhteydessä aiemmin vakavia allergisia reaktioita saaneita potilaita ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin. Tällaiset potilaat voivat olla alttiimpia yliherkkyysoireille, minkä vuoksi heille ei saa antaa pomalidomidia. Jos potilaalle ilmaantuu asteen 2–3 ihottumaa, pomalidomidihoidon keskeyttämistä tai lopettamista pitää harkita. Jos potilaalle ilmaantuu angioedeema tai anafylaktinen reaktio, pomalidomidihoidon lopetettava pysyvästi.

Huimaus ja sekavuus

Pomalidomidin yhteydessä on raportoitu huimausta ja sekavuutta. Potilaiden on vältettävä tilanteita, joissa huimauksesta tai sekavuudesta voi aiheutua vaaraa, eivätkä he saa käyttää muita lääkevalmisteita, joista saattaa aiheutua huimausta tai sekavuutta, elleivät he ole ensin kysyneet lääkäriltä neuvoa.

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Pomalidomidihoidon yhteydessä on todettu interstitiaalista keuhkosairautta ja siihen liittyviä tapahtumia, mukaan lukien keuhkotulehdustapauksia. Jos potilaalla on akuutisti alkaneita tai selittämättömästi pahentuneita keuhko-oireita, hänet on tutkittava huolellisesti, jotta interstitiaalinen keuhkosairaus voidaan sulkea pois. Pomalidomidihoidon lopettaminen on keskeytettävä oireiden tutkimisen ajaksi, ja jos interstitiaalinen keuhkosairaus varmistuu, sen asianmukainen hoito on aloitettava. Pomalidomidihoidon saa aloittaa uudelleen vasta hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin jälkeen.

Maksan toiminnan häiriöt

Pomalidomidihoidon saaneilla potilailla on todettu alaniiniaminotransferaasi- ja bilirubiiniarvojen huomattavaa kohoamista (ks. kohta 4.8). Myös pomalidomidihoidon lopettamiseen johtaneita maksatulehdustapauksia on esiintynyt. Maksan toiminnan säännöllinen tarkkailu on suositeltavaa ensimmäisten 6 hoitokuukauden aikana sekä tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan.

Infektiot

Pomalidomidia yhdistelmänä deksametasonin kanssa saaneilla potilailla, joilla on aiemmin ollut hepatiitti B -virus (HBV) -infektio, on raportoitu harvinaisina tapauksina B-hepatiitin aktivoitumista uudelleen. Osa näistä tapauksista on edennyt akuutiksi maksan vajaatoiminnaksi ja johtanut pomalidomidihoidon lopettamiseen. Potilaan HBV-status pitää selvittää ennen pomalidomidihoidon aloittamista. Jos potilaan HBV-testitulokset on positiivinen, on suositeltavaa konsultoida B-hepatiitin hoitoon perehtynyttä lääkäriä. Kun pomalidomidia annetaan yhdistelmänä deksametasonin kanssa potilaille, joilla on aiemmin ollut HBV-infektio, mukaan lukien potilaat, jotka ovat anti-HBc-positiivisia, mutta HBsAg-negatiivisia, potilaan hoidossa on oltava varovainen. Näitä potilaita pitää tarkkailla huolellisesti koko hoidon ajan aktiivisen HBV-infektion oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

Pomalidomidin käytön yhteydessä on ilmoitettu progressiivisista multifokaalisista leukoenkefalopatiatapauksista (PML), mukaan lukien kuolemantapaukset. Progressiivisesta multifokaalisesta leukoenkefalopatiasta on saatu ilmoituksia useita kuukausia tai vuosia pomalidomidihoidon aloittamisen jälkeen. Tapauksia on yleensä saatu potilaista, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti deksametasonia tai jotka ovat saaneet aiemmin jotakin muuta immunosuppressiivista solunsalpaajahoitoa. Lääkäreiden on seurattava potilaita säännöllisesti ja otettava PML huomioon tehdessään erotusdiagnosia potilaille, joilla on uusia tai pahenevia neurologisia oireita tai kognitiivisia tai käyttäytymiseen liittyviä merkkejä tai oireita. Lisäksi potilaita on neuvottava kertomaan hoidostaan kumppanilleen tai hoitajilleen, sillä he saattavat huomata oireita, joista potilas ei itse ole tietoinen.

Progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian selvittämisen tulee perustua neurologiseen tutkimukseen, aivojen magneettikuvaukseen sekä JC-viruksen DNA:n analyysiin aivoselkäydinnesteestä polymeerasiketjureaktiomenetelmällä (PCR:llä) tai aivobiopsiaan JCV:n testaamiseksi. Negatiivinen tulos PCR-tutkimuksesta JC-viruksen osalta ei sulje PML:ää pois. Lisäseuranta ja -arviointi voivat olla tarpeen, jos vaihtoehtoisia diagnosoita ei voida vahvistaa.

Jos progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa epäillään, hoito on keskeytettävä siihen saakka, kunnes PML on suljettu pois. Jos progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia diagnosoidaan, pomalidomidihoido on lopetettava pysyvästi.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Katso tiedot Imnovidin kanssa yhdistelmänä annettavista muista lääkevalmisteista kyseessä olevan valmisteen voimassa olevasta valmisteyhteenvedosta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pomalidomidin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Pomalidomidi ei oletettavasti aiheuta kliinisesti merkittäviä lääkkeiden välisiä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia P450-isoentsyymien eston tai induktion tai kuljettajien eston seurauksena, jos sitä annetaan yhdessä näiden entsyymien tai kuljettajien substraattien kanssa. Tällaisten lääkkeiden välisten yhteisvaikutusten mahdollisuutta, mukaan lukien pomalidomidin mahdollista vaikutusta yhdistelmäehkäisytablettien farmakokinetiikkaan, ei ole arvioitu kliinisesti (ks. kohta 4.4 Teratogeenisuus).

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus pomalidomidiin

Pomalidomidi metaboloituu osittain CYP1A2:n ja CYP3A4/5:n välityksellä. Se on myös P-glykoproteiinin substraatti. Pomalidomidin anto yhdessä voimakkaan CYP3A4/5:n ja P-gp:n estäjän ketokonatsolin tai voimakkaan CYP3A4/5:n indusoijan karbamatsepiinin kanssa ei vaikuttanut kliinisesti merkityksellisesti pomalidomidialtistukseen. Pomalidomidin anto yhdessä voimakkaan CYP1A2:n estäjän fluvoksamiinin kanssa ketokonatsolin käytön aikana suurensi keskimääräistä altistusta pomalidomidille 107 % (90 %:n luottamusväli [91–124 %]) verrattuna pelkkään pomalidomidin ja ketokonatsolin yhdistelmäkäyttöön. Toisessa tutkimuksessa, jossa arvioitiin pelkän CYP1A2:n estäjän osuutta metabolian muutoksiin, pelkän fluvoksamiinin anto yhdessä pomalidomidin kanssa lisäsi keskimääräistä pomalidomidialtistusta 125 % (90 %:n luottamusväli [98–157 %]) verrattuna pelkkään pomalidomidiin. Jos voimakkaita CYP1A2:n estäjiä (kuten siprofloksasiinia, enoksasiinia ja fluvoksamiinia) annetaan samanaikaisesti pomalidomidin kanssa, pomalidomidiannosta pitää pienentää 50 %.

Deksametasoni

Useiden pomalidomidiannosten antaminen multippelia myeloomaa sairastaville potilaille 4 mg:n annoksiin saakka yhdessä 20–40 mg:n deksametasoniannoksen (heikko tai kohtalaisen voimakas usean CYP-entsyymin mukaan lukien CYP3A:n indusoija) kanssa ei vaikuttanut pomalidomidin farmakokinetiikkaan verrattuna pomalidomidin antamiseen yksinään.

Deksametasonin vaikutusta varfariiniin ei tunneta. Varfariinipitoisuutta suositellaan seuraamaan huolellisesti hoidon aikana.

Katso tiedot Imnovidin kanssa yhdistelmänä annettavista muista lääkevalmisteista kyseessä olevan valmisteen valmisteyhteenvedosta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää. Jos pomalidomidihoidon saava nainen tulee raskaaksi, hoito on lopetettava ja potilas lähetettävä teratologiaan erikoistuneen tai siitä kokemusta saaneen lääkärin vastaanotolle tutkimuksia ja neuvontaa varten. Jos pomalidomidia saavan miespotilaan naispuolinen kumppani tulee raskaaksi, on suositeltavaa lähettää tämä teratologiaan erikoistuneen tai siitä kokemusta saaneen lääkärin vastaanotolle tutkimuksia ja neuvontaa varten. Pomalidomidia on hoidon aikana ihmisen siemennesteessä. Kaikkien pomalidomidia käyttävien miespotilaiden on varotoimenä käytettävä kondomia koko hoidon ajan mukaan lukien hoitotaukojen aikana sekä 7 vuorokauden ajan hoidon päättymisen jälkeen, mikäli heidän kumppaninsa on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä ehkäisyä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Raskaus

Pomalidomidilla on oletettavasti ihmiselle teratogeeninen vaikutus. Pomalidomidi on vasta-aiheista raskauden aikana sekä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos kaikki raskaudenehkäisyä koskevat ehdot täyttyvät, ks. kohta 4.3 ja kohta 4.4.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö pomalidomidi ihmisen rintamaitoon. Pomalidomidia havaittiin imettävien rottien maidossa, kun valmistetta oli annettu emolle. Pomalidomidin rintaruokittaviin lapsiin kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisuuden vuoksi on päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko lääkehoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Pomalidomidin havaittiin vaikuttavan haitallisesti hedelmällisyyteen ja olevan eläimillä teratogeeninen. Pomalidomidi on läpäisi istukan ja sitä havaittiin sikiön veressä, kun valmistetta annettiin tiineille kaniineille. Ks. kohta 5.3.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pomalidomidilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Pomalidomidin käytön yhteydessä on raportoitu väsymystä, tajunnan tason alenemista, sekavuutta ja heitehuimausta. Jos tällaisia vaikutuksia ilmenee pomalidomidihoidon aikana, potilaita on kehoitettava olemaan ajamatta autoa, käyttämättä koneita tai suorittamatta vaaraa aiheuttavia tehtäviä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

- *Pomalidomidi bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä*

Yleisimmin raportoitu veri- ja imukudos -elinjärjestelmäluokkaan kuuluvat haittavaikutukset olivat neutropenia (46,8 %), trombosytopenia (36,7 %) ja anemia (28,4 %). Yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli perifeerinen sensorinen neuropatia (47,8 %). Yleisimmin raportoitu 3. tai 4. asteen haittavaikutukset kuuluivat veri- ja imukudos -elinjärjestelmäluokkaan ja ne olivat neutropenia (41,7 %), trombosytopenia (27,3 %) ja anemia (14,0 %). Yleisimmin raportoitu vakava haittavaikutus oli keuhkokuume (11,5 %). Muita raportoituja vakavia haittavaikutuksia olivat kuume (4,0 %), alahengitystieinfektio (2,9 %), keuhko embolia (2,9 %), influenssa (2,9 %) ja akuutti munuaisvaurio (2,9 %).

- *Pomalidomidi deksametasoniin yhdistettynä*

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoitu haittavaikutukset ovat kuuluneet elinjärjestelmäluokkiin veri- ja imukudos: anemia (45,7 %), neutropenia (45,3 %) ja trombosytopenia (27 %); yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: väsymys (28,3 %), kuume (21 %) ja raajojen turvotus (13 %); ja infektiot: keuhkokuume (10,7 %). Perifeeristä neuropatiaa raportoitiin 12,3 %:lla potilaista ja laskimoiden tromboembolisia tapahtumia (VTE) 3,3 %:lla potilaista. Yleisimmin raportoitu 3. tai 4. asteen haittavaikutukset ovat kuuluneet elinjärjestelmäluokkiin veri ja imukudos: neutropenia (41,7 %), anemia (27 %) ja trombosytopenia (20,7 %): infektiot: keuhkokuume (9 %): ja yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: väsymys (4,7 %), kuume (3 %) ja raajojen turvotus (1,3 %). Yleisimmin raportoitu vakava haittavaikutus oli keuhkokuume (9,3 %). Muita raportoituja vakavia haittavaikutuksia olivat kuumeinen neutropenia (4,0 %), neutropenia (2,0 %), trombosytopenia (1,7 %) ja laskimoiden tromboemboliset tapahtumat (1,7 %).

Haittavaikutuksia esiintyi tyypillisesti useammin kahden ensimmäisen pomalidomidihoidosyklin aikana verrattuna myöhempään sykliin.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

- *Pomalidomidi bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä*

Satunnaistetussa CC-4047-MM-007-tutkimuksessa 278 potilasta sai pomalidomidia, bortetsomibia ja deksametasonia (Pom + Bor + Deks -ryhmä). Annostustiedot, ks. kohta 4.2.

Kaikki haittavaikutukset ja 3. tai 4. asteen haittavaikutukset, joita on todettu pomalidomidin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla, on lueteltu jäljempänä taulukossa 7 elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Yleisyydet Pom + Bor + Deks -ryhmän haittavaikutuksille (kaikki asteet) on määritetty voimassa olevien ohjeistojen mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Taulukko 7. Kaikki kliinisessä MM-007-tutkimuksessa raportoitu haittavaikutukset potilailla, jotka saivat hoitoa pomalidomidin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmällä

Elinjärjestelmä /Suositeltava MedDRA- termi	Kaikki haittavaikutukset /yleisyys	3.–4. asteen haittavaikutukset /yleisyys
Infektiot	<p><u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume Keuhkoputkitulehdus Ylähengitystieinfektio Viruksen aiheuttama ylähengitystieinfektio</p> <p><u>Yleinen</u> Sepsis Septinen sokki <i>Clostridium difficile</i> -koliitti Hengitystieinfektio Alahengitystieinfektio Keuhkoinfektio Influenssa Bronkioliitti Virtsatieinfektio</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume</p> <p><u>Yleinen</u> Sepsis Septinen sokki <i>Clostridium difficile</i> -koliitti Keuhkoputkitulehdus Ylähengitystieinfektio Hengitystieinfektio Alahengitystieinfektio Keuhkoinfektio Influenssa Bronkioliitti Virtsatieinfektio</p>
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<p><u>Yleinen</u> Tyvisolusyöpä</p>	
Veri ja imukudos	<p><u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia Trombosytopenia Leukopenia Anemia</p> <p><u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia Lymfopenia</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia Trombosytopenia Anemia</p> <p><u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia Leukopenia Lymfopenia</p>
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	<p><u>Hyvin yleinen</u> Hypokalemia Hyperglykemia</p> <p><u>Yleinen</u> Hypomagnesemia Hypokalsemia Hypofosfatemia Hyperkalemia Hyperkalsemia</p>	<p><u>Yleinen</u> Hypokalemia Hyperglykemia Hypomagnesemia Hypokalsemia Hypofosfatemia Hyperkalemia Hyperkalsemia</p>
Psyykkiset häiriöt	<p><u>Hyvin yleinen</u> Unettomuus</p> <p><u>Yleinen</u> Masennus</p>	<p><u>Yleinen</u> Masennus Unettomuus</p>

Elinjärjestelmä /Suositeltava MedDRA- termi	Kaikki haittavaikutukset /yleisyys	3.–4. asteen haittavaikutukset /yleisyys
Hermosto	<u>Hyvin yleinen</u> Perifeerinen sensorinen neuropatia Heitehuimaus Vapina <u>Yleinen</u> Pyörtyminen Perifeerinen sensomotorinen neuropatia Parestesia Nielemisvaikeudet	<u>Yleinen</u> Pyörtyminen Perifeerinen sensorinen neuropatia Perifeerinen sensomotorinen neuropatia <u>Melko harvinainen</u> Heitehuimaus Vapina
Silmät	<u>Yleinen</u> Kaihi	<u>Yleinen</u> Kaihi
Sydän	<u>Yleinen</u> Eteisvärinä	<u>Yleinen</u> Eteisvärinä
Verisuonisto	<u>Yleinen</u> Syvä laskimotromboosi Hypotensio Hypertensio	<u>Yleinen</u> Hypotensio Hypertensio <u>Melko harvinainen</u> Syvä laskimotromboosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Hyvin yleinen</u> Hengenahdistus Yskä <u>Yleinen</u> Keuhkoembolia	<u>Yleinen</u> Keuhkoembolia Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli Oksentelu Pahoinvointi Ummetus <u>Yleinen</u> Vatsakipu Ylävatsakipu Suutulehdus Suun kuivuminen Vatsan turvotus	<u>Yleinen</u> Ripuli Oksentelu Vatsakipu Ummetus <u>Melko harvinainen</u> Ylävatsakipu Suutulehdus Pahoinvointi Vatsan turvotus
Iho ja ihonalainen kudos	<u>Yleinen</u> Ihottuma	<u>Yleinen</u> Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Hyvin yleinen</u> Lihasteikkous Selkäkipu <u>Yleinen</u> Luukipu Lihaskrampit	<u>Yleinen</u> Lihasteikkous Selkäkipu <u>Melko harvinainen</u> Luukipu
Munuaiset ja virtsatie	<u>Yleinen</u> Akuutti munuaisvaurio Krooninen munuaisvaurio Virtsauampi	<u>Yleinen</u> Akuutti munuaisvaurio Krooninen munuaisvaurio Virtsauampi

Elinjärjestelmä /Suositeltava MedDRA- termi	Kaikki haettavaikutukset /yleisyys	3.–4. asteen haettavaikutukset /yleisyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Väsymys Kuume Raajojen turvotus <u>Yleinen</u> Sydämeen liittymätön rintakipu Turvotus	<u>Yleinen</u> Väsymys Kuume Sydämeen liittymätön rintakipu Raajojen turvotus Turvotus
Tutkimukset	<u>Yleinen</u> Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus Painon lasku	<u>Yleinen</u> Painon lasku <u>Melko harvinainen</u> Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	<u>Yleinen</u> Kaatuminen	<u>Melko harvinainen</u> Kaatuminen

Haettavaikutusten yhteenvetotaulukko

- *Pomalidomidi deksametasoniin yhdistettynä*

Satunnaistetussa CC-4047-MM-003-tutkimuksessa 302 relapsoitunutta ja refraktorista multippelia myeloomaa sairastavaa potilasta sai 4 mg pomalidomidia kerran vuorokaudessa 21 vuorokautena kustakin 28 vuorokauden pituisesta hoitosyklistä sekä viikoittaisen pienen annoksen deksametasonia.

Kaikki haettavaikutukset ja 3. tai 4. asteen haettavaikutukset, joita on todettu pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla, on lueteltu jäljempänä taulukossa 8 elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Haettavaikutusten esiintyvyydet perustuvat tutkimuksen CC-4047-MM-003 pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneessa ryhmässä raportoituihin esiintyvyyksiin (n = 302). Haettavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmä- ja yleisyysluokassa haettavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyydet on määritetty voimassa olevien ohjeistojen mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Taulukko 8. Kliinisessä MM-003-tutkimuksessa raportoidut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat hoitoa pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmällä

Elinjärjestelmä /Suositeltava MedDRA- termi	Kaikki haittavaikutukset /yleisyys	3.–4. asteen haittavaikutukset /yleisyys
Infektiot	<p><u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume (bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot, mukaan lukien opportunistiset infektiot)</p> <p><u>Yleinen</u> Neutropeeninen sepsis Pesäkekeuhkokuume Keuhkoputkitulehdus Hengitystieinfektio Ylähengitystieinfektio Nenänielun tulehdus Vyöruusu</p>	<p><u>Yleinen</u> Neutropeeninen sepsis, Keuhkokuume (bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot, mukaan lukien opportunistiset infektiot), Pesäkekeuhkokuume, Hengitystieinfektio, Ylähengitystieinfektio</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Keuhkoputkitulehdus Vyöruusu</p>
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<p><u>Melko harvinainen</u> Ihon tyvisolusyöpä Ihon okasolusyöpä</p>	<p><u>Melko harvinainen</u> Ihon tyvisolusyöpä Ihon okasolusyöpä</p>
Veri ja imukudos	<p><u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia Trombosytopenia Leukopenia Anemia</p> <p><u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia Trombosytopenia Anemia</p> <p><u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia Leukopenia</p>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<p><u>Hyvin yleinen</u> Vähentynyt ruokahalu</p> <p><u>Yleinen</u> Hyperkalemia Hyponatremia</p>	<p><u>Yleinen</u> Hyperkalemia Hyponatremia</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Vähentynyt ruokahalu</p>
Psyykkiset häiriöt	<p><u>Yleinen</u> Sekavuustila</p>	<p><u>Yleinen</u> Sekavuustila</p>
Hermosto	<p><u>Yleinen</u> Alentunut tajunnan taso Perifeerinen sensorinen neuropatia Heitehuimaus Vapina</p>	<p><u>Yleinen</u> Alentunut tajunnan taso</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Perifeerinen sensorinen neuropatia Heitehuimaus Vapina</p>
Kuulo ja tasapainoelin	<p><u>Yleinen</u> Kiertohuimaus</p>	<p><u>Yleinen</u> Kiertohuimaus</p>
Verisuonisto	<p><u>Yleinen</u> Syvä laskimotromboosi</p>	<p><u>Melko harvinainen</u> Syvä laskimotromboosi</p>
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	<p><u>Hyvin yleinen</u> Hengenahdistus Yskä</p> <p><u>Yleinen</u> Keuhkoembolia</p>	<p><u>Yleinen</u> Hengenahdistus</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Keuhkoembolia Yskä</p>

Elinjärjestelmä /Suositeltava MedDRA-termi	Kaikki haittavaikutukset /yleisyys	3.–4. asteen haittavaikutukset /yleisyys
Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli Pahoinvointi Ummetus <u>Yleinen</u> Oksentelu Maha-suolikanavan verenvuoto	<u>Yleinen</u> Ripuli Oksentelu Ummetus <u>Melko harvinainen</u> Pahoinvointi Maha-suolikanavan verenvuoto
Maksa ja sappi	<u>Melko harvinainen</u> Hyperbilirubinemia	<u>Melko harvinainen</u> Hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudος	<u>Yleinen</u> Ihottuma Kutina	<u>Yleinen</u> Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Hyvin yleinen</u> Luukipu Lihaskrampit	<u>Yleinen</u> Luukipu <u>Melko harvinainen</u> Lihaskrampit
Munuaiset ja virtsatiet	<u>Yleinen</u> Munuaisten vajaatoiminta Virtsaumpi	<u>Yleinen</u> Munuaisten vajaatoiminta <u>Melko harvinainen</u> Virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat	<u>Yleinen</u> Lantiokipu	<u>Yleinen</u> Lantiokipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Väsymys Kuume Raajojen turvotus	<u>Yleinen</u> Väsymys Kuume Raajojen turvotus
Tutkimukset	<u>Yleinen</u> Vähentynyt neutrofiilimäärä Vähentynyt veren valkosolumäärä Vähentynyt trombosyyttimäärä Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus	<u>Yleinen</u> Vähentynyt neutrofiilimäärä Vähentynyt veren valkosolumäärä Vähentynyt trombosyyttimäärä Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus

Markkinoille tulon jälkeisten haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Edellä lueteltujen, pivotaalisissa kliinisissä tutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten lisäksi alla olevassa taulukossa 9 on lueteltu markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa ilmoitetut haittavaikutukset.

Taulukko 9. Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä raportoidut haittavaikutukset pomalidomidihoitoa saavilla potilailla

Elinjärjestelmä /Suositeltava MedDRA-termi	Kaikki haittavaikutukset /yleisyys	3.–4. asteen haittavaikutukset /yleisyys
Infektiot	<u>Tuntematon</u> B-hepatiitin aktivoituminen uudelleen	<u>Tuntematon</u> B-hepatiitin aktivoituminen uudelleen

Elinjärjestelmä /Suositeltava MedDRA-termi	Kaikki haittavaikutukset /yleisyys	3.–4. asteen haittavaikutukset /yleisyys
Veri ja imukudos	<u>Yleinen</u> Pansytopenia	<u>Yleinen</u> Pansytopenia
Immuunijärjestelmä	<u>Yleinen</u> Angioedeema Urtikaria <u>Tuntematon</u> Anafylaktinen reaktio	<u>Melko harvinainen</u> Angioedeema Urtikaria <u>Tuntematon</u> Anafylaktinen reaktio
Umpieritys	<u>Melko harvinainen</u> Hypotyreoosi	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<u>Yleinen</u> Hyperurikemia <u>Melko harvinainen</u> Tuumorilyysioireyhtymä	<u>Yleinen</u> Hyperurikemia <u>Melko harvinainen</u> Tuumorilyysioireyhtymä
Hermosto	<u>Yleinen</u> Kallonsisäinen verenvuoto <u>Melko harvinainen</u> Aivoverisuonitapahtuma	 <u>Melko harvinainen</u> Aivoverisuonitapahtuma Kallonsisäinen verenvuoto
Sydän	<u>Yleinen</u> Sydämen vajaatoiminta Eteisvärinä Sydäninfarkti	<u>Yleinen</u> Sydämen vajaatoiminta Eteisvärinä <u>Melko harvinainen</u> Sydäninfarkti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Yleinen</u> Nenäverenvuoto Interstitiaalinen keuhkosairaus	<u>Melko harvinainen</u> Nenäverenvuoto Interstitiaalinen keuhkosairaus
Maksa ja sappi	<u>Melko harvinainen</u> Maksatulehdus	
Iho ja ihonalainen kudος	<u>Tuntematon</u> Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens-Johnsonin oireyhtymä	<u>Tuntematon</u> Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens-Johnsonin oireyhtymä
Tutkimukset	<u>Yleinen</u> Suurentunut veren virtsahappopitoisuus	<u>Melko harvinainen</u> Suurentunut veren virtsahappopitoisuus

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Teratogeenisuus

Pomalidomidi muistuttaa rakenteeltaan talidomidia. Talidomidi on ihmiselle tunnetusti teratogeeninen vaikuttava aine, joka aiheuttaa vaikea-asteisia hengenvaarallisia syntymävaurioita. Pomalidomidin todettiin olevan teratogeeninen sekä rotille että kaniineille, kun sitä annettiin tärkeimmän organogeneesivaiheen aikana (ks. kohdat 4.6 ja 5.3). Jos pomalidomidia käytetään raskauden aikana, pomalidomidilla oletettavasti on teratogeeninen vaikutus ihmiseen (ks. kohta 4.4).

Neutropenia ja trombositopenia

Kliinisissä tutkimuksissa yhdistelmähoitoa pomalidomidilla saaneista potilaista neutropeniaa esiintyi enintään 46,8 %:lla (3. tai 4. asteen neutropeniaa esiintyi 41,7 %:lla potilaista). Neutropenia oli harvoin vakavaa, eikä se johtanut yhdelläkään potilaalla hoidon lopettamiseen.

Kuumeista neutropeniaa raportoitiin 3,2–6,7 %:lla potilaista, ja se oli vakavaa 1,8–4,0 %:lla potilaista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa yhdistelmähoitoa pomalidomidilla saaneista potilaista trombositopeniaa esiintyi 27,0–36,7 %:lla. Trombositopenia raportoitiin 3. tai 4. asteen haittavaikutuksena 20,7–27,3 %:lla potilaista, se johti pomalidomidihoidon lopettamiseen 0,7 %:lla potilaista, ja se oli vakavaa 0,4–1,7 %:lla potilaista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Neutropeniaa ja trombositopeniaa esiintyi tyypillisesti useammin kahden ensimmäisen pomalidomidihoidosyklin aikana verrattuna myöhempisiin sykleihin.

Infektiot

Infektio oli yleisin ei-hematologinen toksisuus.

Kliinisissä tutkimuksissa yhdistelmähoitoa pomalidomidilla saaneista potilaista infektoita esiintyi 55,0%:lle potilaista Pom + PA deks -ryhmässä ja 48,3 % potilaista SA deks -verrokkiryhmässä. Noin puolet näistä infektoista raportoitiin 3. tai 4. asteen haittavaikutuksina; 24,0 % Pom + PA deks -ryhmässä ja 22,8 % SA deks -ryhmässä.

Keuhkokuume ja ylähengitystieinfektiot olivat Pom + PA deks -ryhmässä yleisimmin raportoidut infektiot (keuhkokuumetta 10,7 %:lla ja ylähengitystieinfektioita 9,3 %:lla potilaista). Raportoiduista infektoista 24,3 % (2,7 %:lla potilaista) oli vakavia tai kuolemaan johtavia (5. aste) Infektiot johtivat Pom + PA deks -ryhmässä hoidon lopettamiseen 2,0–2,9 %:lla potilaista.

Tromboemboliset tapahtumat

Estohoito asetyylisalisyylihapolla (ja suuren riskin potilailla muilla antikoagulanteilla) oli kliinisissä tutkimuksissa pakollista kaikille potilaille. Antikoagulanttihoitoa (ellei se ole vasta-aiheista) suositellaan (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa yhdistelmähoitoa pomalidomidilla saaneista potilaista laskimoiden tromboembolisia tapahtumia (VTE) esiintyi 3,3–11,5 %:lla (3. tai 4. asteen tapahtumia esiintyi 1,3–5,4 %:lla potilaista). Vakava laskimon tromboembolinen tapahtuma raportoitiin 1,7–4,3 %:lla potilaista. Kuolemaan johtaneita tapahtumia ei raportoitu, ja laskimon tromboemboliset tapahtumat johtivat pomalidomidihoidon lopettamiseen enintään 1,8 %:lla potilaista.

Perifeerinen neuropatia

• Pomalidomidi bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä

Potilaita, joilla oli jatkuvaa ≥ 2 . asteen perifeeristä neuropatiaa, johon liittyi kipua, satunnaistamista edeltävien 14 vuorokauden aikana, ei otettu mukaan klinisiin tutkimuksiin. Perifeeristä neuropatiaa esiintyi 55,4 %:lla potilaista (10,8 %:lla 3. asteen ja 0,7 %:lla 4. asteen). Altistuksen mukaan korjatut esiintyvyydet olivat verrannollisia hoitoryhmien kesken. Noin 30 %:lla potilaista, joilla esiintyi perifeeristä neuropatiaa, oli lähtötilanteen tietojen mukaan aiemmin esiintynyt neuropatiaa. Perifeerinen neuropatia johti bortetsomibihoidon lopettamiseen noin 12,9 %:lla potilaista, pomalidomidihoidon lopettamiseen 1,8 %:lla potilaista ja deksametasonihoidon lopettamiseen 2,2–8,9 %:lla potilaista. Ks. lisätietoja bortetsomibivalmisteen valmisteyhteenvedosta.

• Pomalidomidi deksametasoniin yhdistettynä

Potilaita, joilla oli jatkuvaa ≥ 2 . asteen perifeeristä neuropatiaa, ei otettu mukaan klinisiin tutkimuksiin. Perifeeristä neuropatiaa esiintyi 12,3 %:lla potilaista (1,0 %:lla 3. tai 4. asteen). Vakavia perifeerisen neuropatian tapauksia ei raportoitu, ja perifeerinen neuropatia johti hoidon lopettamiseen 0,3 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4).

Verenvuoto

Pomalidomidin käytön yhteydessä on raportoitu verenvuotohäiriöitä, etenkin potilailla, joilla on riskitekijöitä, kuten samanaikainen verenvuotoriskiä lisäävien lääkevalmisteiden käyttö. Verenvuototapahtumia ovat olleet mm. nenäverenvuoto, kallonsisäinen verenvuoto ja maha-suolikanavan verenvuoto.

Allergiset reaktiot ja vaikeat ihoreaktiot

Angioedeemaa, anafylaktisia reaktioita ja vaikeita ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysia ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää, on raportoitu esiintyneen pomalidomidin käytön yhteydessä. Potilaille, joilla on aikaisemmin esiintynyt vaikeaa ihottumaa lenalidomidi- tai talidomidihoidon yhteydessä, ei pidä antaa pomalidomidia (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä on tutkittu enimmillään 50 mg:n pomalidomidin -kerta-annoksia ja multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla toistettuja 10 mg:n vuorokausiannoksia kerran päivässä eikä yliannokseen liittyviä vakavia haittavaikutuksia ole raportoitu. Tutkimuksissa pomalidomidin havaittiin poistuvan hemodialyysillä.

Yliannostustapauksessa suositellaan elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, muut immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AX06

Vaikutusmekanismi

Pomalidomidilla on suora myeloomakasvaimia tappava vaikutus sekä immunomodulatorista aktiivisuutta, ja se estää multippelin myelooman kasvainsolujen kasvua tukevia stroomasoluja. Pomalidomidi estää erityisesti hematopoieettisten kasvainsolujen proliferaatiota ja indusoi niiden apoptoosia. Pomalidomidi lisäksi estää lenalidomidille resistenttien multippelin myelooman solulinjojen proliferaatiota ja indusoi kasvainsolujen apoptoosia synergistisesti deksametasonin kanssa sekä lenalidomidille herkissä että lenalidomidille resistenteissa solulinjoissa. Pomalidomidi tehostaa T-solun ja luonnollisen tappajasolun (NK-solu) soluvälitteistä immuniteettia ja estää monosyyttejä tuottamasta tulehdusta edistäviä sytokiineja (esim. TNF- α ja IL-6). Pomalidomidi estää myös angiogeneesin salpaamalla endoteelisolujen migraation ja adheesion.

Pomalidomidi sitoutuu suoraan Cereblon-proteiiniin (CRBN), joka on osa deoksiribonukleinihappoa (DNA), DNA-vaurioita sitovaa proteiinia 1 (DDB1), Cullin 4 -proteiinia (CUL4) ja Cullin 1 -proteiinin säätelijää (Roc1) sisältävää E3-ligaasikompleksia, ja se kykenee estämään CRBN:n itseubikitinaatiota tässä kompleksissa. E3-ubikitiniligaasit vastaavat useiden eri substraattiproteiinien polyubikitinaatiosta, ja ne saattavat osittain selittää pomalidomidihoidon yhteydessä havaitut pleiotrooppiset soluvaikutukset.

Pomalidomidin läsnä ollessa *in vitro* substraattiproteiinit Aiolos ja Ikaros ubikitinoituvat ja myöhemmin hajoavat, mikä johtaa suoriin sytotoksiisiin ja immunomodulatorisiin vaikutuksiin.

Pomalidomidihoito *in vivo* pienensi Ikaros-proteiinin pitoisuutta relapsoitunutta ja lenalidomidille refraktorista multipelaa myeloomaa sairastavilla potilailla.

Kliininen teho ja turvallisuus

- *Pomalidomidi bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä*

Pomalidomidin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä bortetsomibin ja pieniannoksisen deksametasonin kanssa (Pom + Bor + PA deks) verrattiin bortetsomibiin ja pieniannoksiseen deksametasoniin (Bor + PA deks) vaiheen III satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa (CC-4047-MM-007) multipelaa myeloomaa sairastavilla aikuispotilailla, jotka olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa ja joiden sairaus oli edennyt viimeisimmän hoidon aikana tai sen jälkeen. Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 559 potilasta, joista 281 satunnaistettiin Pom + Bor + PA deks -ryhmään ja 278 Bor + PA deks -ryhmään. Potilaista 54 % oli miehiä, ja kaikkien osallistujien iän mediaani oli 68 vuotta (min. 27 vuotta, maks. 89 vuotta). Noin 70 % potilaista oli refraktorisia lenalidomidille (71,2 % Pom + Bor + PA deks -ryhmässä, 68,7 % Bor + PA deks -ryhmässä). Noin 40 %:lla potilaista tauti oli uusiutunut ensimmäistä kertaa, ja noin 73 % oli saanut bortetsomibia aiempaan hoitona.

Pom + Bor + PA deks -ryhmän potilaille annettiin 4 mg pomalidomidia suun kautta kunkin 21 vuorokauden pituisen syklin vuorokausina 1–14. Bortetsomibia (1,3 mg/m²/annos) annettiin kummankin hoitoryhmän potilaille kunkin 21 vuorokauden pituisen syklin vuorokausina 1, 4, 8 ja 11 hoitosyklinä 1–8 sekä kunkin 21 vuorokauden pituisen syklin vuorokausina 1 ja 8 hoitosyklinä 9 ja sen jälkeisinä hoitosyklinä. Pieniannoksista deksametasonia (20 mg/vrk [\leq 75-vuotiaille] tai 10 mg/vrk [$>$ 75-vuotiaille]) annettiin kummankin hoitoryhmän potilaille kunkin 21 vuorokauden pituisen syklin vuorokausina 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12 hoitosyklinä 1–8 sekä kunkin 21 vuorokauden pituisen syklin vuorokausina 1, 2, 8 ja 9 hoitosyklinä 9 ja sen jälkeisinä hoitosyklinä. Annoksia pienennettiin ja hoito keskeytettiin väliaikaisesti tai lopetettiin tarpeen mukaan toksisuuden hallitsemiseksi (ks. kohta 4.2).

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli riippumattoman tarkkailukomitean (Independent Review Adjudication Committee, IRAC) arvioima, International Myeloma Working Groupin (IMWG) kriteerien mukainen elossaolo ilman taudin etenemistä (Progression Free Survival, PFS) hoitoaikeen mukaisessa (ITT-) potilasjoukossa. Mediaanikestoltaan 15,9 kuukauden pituisen seurannan jälkeen PFS-ajan mediaani oli Pom + Bor + PA deks -ryhmässä 11,20 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 9,66, 13,73) ja Bor + PA deks -ryhmässä 7,1 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 5,88, 8,48).

Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista on esitetty taulukossa 10 (tietojen katkaisupiste: 26. lokakuuta 2017). ITT-potilasjoukon PFS-ajan Kaplan-Meier-käyrä on esitetty kuvassa 1.

Taulukko 10. Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista

	Pom + Bor + PA deks (N = 281)	Bor + PA deks (N = 278)
Elossaolo ilman taudin etenemistä (Progression Free Survival, PFS) (kuukautta)		
Ajan mediaani ^a (95 %:n luottamusväli) ^b	11,20 (9,66, 13,73)	7,10 (5,88, 8,48)
Riskitiheyksien suhde (Hazard ratio, HR) ^c (95 %:n luottamusväli), p-arvo ^d	0,61 (0,49, 0,77), < 0,0001	
Kokonaisvasteosuus, n (%)	82,2 %	50,0 %
Täydellinen vaste lisäehdoin (Stringent complete response, sCR)	9 (3,2)	2 (0,7)

Täydellinen vaste (Complete response, CR)	35 (12,5)	9 (3,2)
Erittäin hyvä osittainen vaste (Very good partial response, VGPR)	104 (37,0)	40 (14,4)
Osittainen vaste (Partial response, PR)	83 (29,5)	88 (31,7)
Kerroinsuhde (Odds ratio, OR) ^e (95 %:n luottamusväli), p-arvo ^f	5,02 (3,35, 7,52), < 0,001	
Vasteen kesto (Duration of response, DoR) (kuukautta)		
Ajan mediaani ^a (95 %:n luottamusväli) ^b	13,7 (10,94, 18,10)	10,94 (8,11, 14,78)
Riskitiheyksien suhde (Hazard ratio, HR) ^c (95 %:n luottamusväli)	0,76 (0,56, 1,02)	

Bor = bortetsomibi; PA deks = pieniannoksinen deksametasoni; Pom = pomalidomidi.

^a Mediaani perustuu Kaplan-Meier-estimaattiin.

^b 95 %:n luottamusväli mediaanille.

^c Perustuu Coxin suhteellisten riskitiheyksien malliin.

^d p-arvo perustuu ositettuun log-rank-testiin.

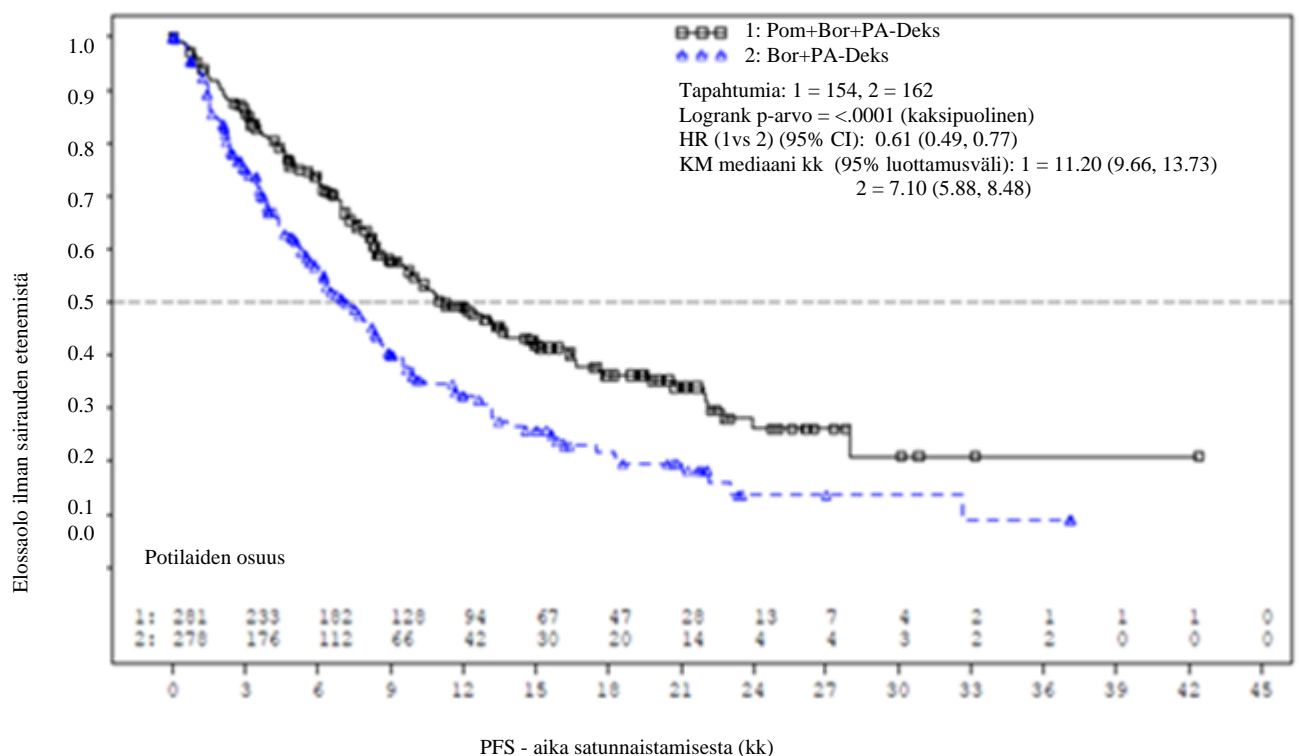
^e Kerroinsuhde Pom + Bor + PA deks : Bor + PA deks.

^f p-arvo perustuu iän mukaan ositettuun (<= 75 vs. > 75) CMH-testiin, aiempien myeloomahoitojen määrään (1 vs. > 1) ja beeta-2-mikroglobuliinipitoisuuteen seulonnassa (< 3,5 mg/l vs. ≥ 3,5 mg/l, ≤ 5,5 mg/l vs. > 5,5 mg/l).

Hoidon keston mediaani oli 8,8 kuukautta (12 hoitosykliä) Pom + Bor + PA deks -ryhmässä ja 4,9 kuukautta (7 hoitosykliä) Bor + PA deks -ryhmässä.

PFS-hyöty oli suurempi potilailla, jotka olivat saaneet vain yhtä aiempaa hoitoa. PFS-ajan mediaani potilailla, jotka olivat saaneet yhtä aiempaa myeloomahoitoa, oli Pom + Bor + PA deks -ryhmässä 20,73 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 15,11, 27,99) ja Bor + PA deks -ryhmässä 11,63 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 7,52, 15,74). Pom + Bor + PA deks -hoidossa todettiin 46 %:n riskin vähenemä (riskitiheyksien suhde = 0,54, 95 %:n luottamusväli: 0,36, 0,82).

Kuva 1. IRAC-toimikunnan IMWG:n kriteerien perusteella arvioima elossaoloaika ilman sairauden etenemistä (ositettu log-rank-testi) (ITT-potilasjoukko)



Äskettäisessä kokonaiselossaoloa (OS) koskevassa välianalyysissä, jonka tietojen katkaisupiste oli 15. syyskuuta 2018 (seuranta-ajan mediaani 26,2 kuukautta), Kaplan-Meierin estimaatteihin perustuva kokonaiselossaolon mediaani oli 40,5 kuukautta Pom + Bor + PA Deks -ryhmässä ja 30,5 kuukautta Bor + PA deks -ryhmässä (riskitiheyksien suhde = 0,91, 95 %:n luottamusväli: 0,70, 1,18, kokonaistapahtumaosuus 43,3 %)

- *Pomalidomidi deksametasoniin yhdistettynä*

Pomalidomidin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä deksametasonin kanssa arvioitiin vaiheen III satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa (CC-4047-MM-003), jossa pomalidomidia yhdistelmänä pieniannoksisen deksametasonihoidon (Pom + PA deks) kanssa verrattiin pelkkään suuriannoksiseen deksametasonihoitoon (SA deks) aiemmin hoitoa saaneilla relapsoitunutta ja refraktorista multippelia myeloomaa sairastavilla aikuisilla potilailla, jotka olivat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa, mukaan lukien sekä lenalidomidia että bortetsomibia, ja joiden sairaus oli edennyt viimeisimmän hoidon aikana. Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 455 potilasta: 302 Pom + PA deks -ryhmään ja 153 SA deks -ryhmään. Suurin osa potilaista oli miehiä (59 %) ja valkoihoisia (79 %). Kaikkien osallistujien iän mediaani oli 64 vuotta (min. 35 vuotta, maks. 87 vuotta).

Pom + PA deks -ryhmän potilaille annettiin 4 mg pomalidomidia suun kautta kunkin 28 vuorokauden pituisen syklin vuorokausina 1–21. PA deks (40 mg) annettiin kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden pituisen syklin vuorokausina 1, 8, 15, ja 22. SA deks -ryhmän potilaille annettiin deksametasonia (40 mg) kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden pituisen syklin vuorokausina 1–4, 9–12 ja 17–20. Yli 75-vuotiaat potilaat aloittivat hoidon 20 mg:lla deksametasonia. Hoito jatkui, kunnes potilaiden sairaus eteni.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli International Myeloma Working Groupin (IMWG:n) kriteerien mukainen elossaolo ilman taudin etenemistä (PFS, Progression Free Survival). Tutkimuksen riippumattoman tarkkailukomitean (Independent Review Adjudication Committee, IRAC) IMWG:n kriteerien perusteella tekemän arvion mukaan hoitoaikeen mukaisen (ITT) potilasjoukon PFS-ajan mediaani oli Pom + PA deks -ryhmässä 15,7 viikkoa (95 %:n luottamusväli: 13,0; 20,1). Arvioitu 26 viikon tapahtumaton elossaololuku oli 35,99 % (\pm 3,46). SA deks -ryhmässä PFS-ajan mediaani oli 8,0 viikkoa (95 %:n luottamusväli: 7,0; 9,0); arvioitu 26 viikon tapahtumaton elossaololuku oli 12,15 % (\pm 3,63 %).

PFS-aikaa arvioitiin useassa oleellisessa alaryhmässä: ikä, rotu, ECOG-suorituskyky, ositustekijät (ikä, sairastava potilasjoukko, aiemmat myeloomahoidot [2, > 2], valikoitujen parametrien merkityksellisyys ennusteen kannalta (lähtötilanteen beeta-2-mikroglobuliinipitoisuus, lähtötilanteen albumiinipitoisuudet, munuaisten vajaatoiminta lähtötilanteessa ja sytogeneettinen riski) sekä altistus ja huono reagoivuus aiempiin myeloomahoitoihin. PFS-aika oli arvioidusta alaryhmästä riippumatta useimmiten yhdenmukainen ITT-potilasjoukon PFS-ajan kanssa kummassakin hoitoryhmässä.

PFS-aika ITT-potilasjoukossa on esitetty yhteenvedona taulukossa 11. ITT-potilasjoukon PFS-ajan Kaplan-Meier-käyrä on esitetty kuvassa 2.

Taulukko 11: IRAC-toimikunnan IMWG:n kriteerien perusteella arvioima elossaoloaika ilman sairauden etenemistä (ositettu log-rank-testi) (ITT-potilasjoukko)

	Pom + PA deks (N = 302)	SA deks (N = 153)
Elossaolo ilman sairauden etenemistä (PFS, Progression Free Survival), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Sensuroitu, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Eteneminen/kuolema, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Elossaoloaika ilman sairauden etenemistä (viikkoa)		
Mediaani ^a	15,7	8,0
Kaksipuolinen 95 %:n luottamusväli ^b	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Riskitehiyksiön suhde (Hazard ratio, HR) (Pom + PA deks: SA deks), kaksipuolinen 95 %:n luottamusväli ^c	0,45 [0,35; 0,59]	
Log-rank-testin kaksipuolinen p-arvo ^d	< 0,001	

IRAC = Independent Review Adjudication Committee; EA = Ei arvioitavissa

^a Mediaani perustuu Kaplan-Meier-estimaattiin.

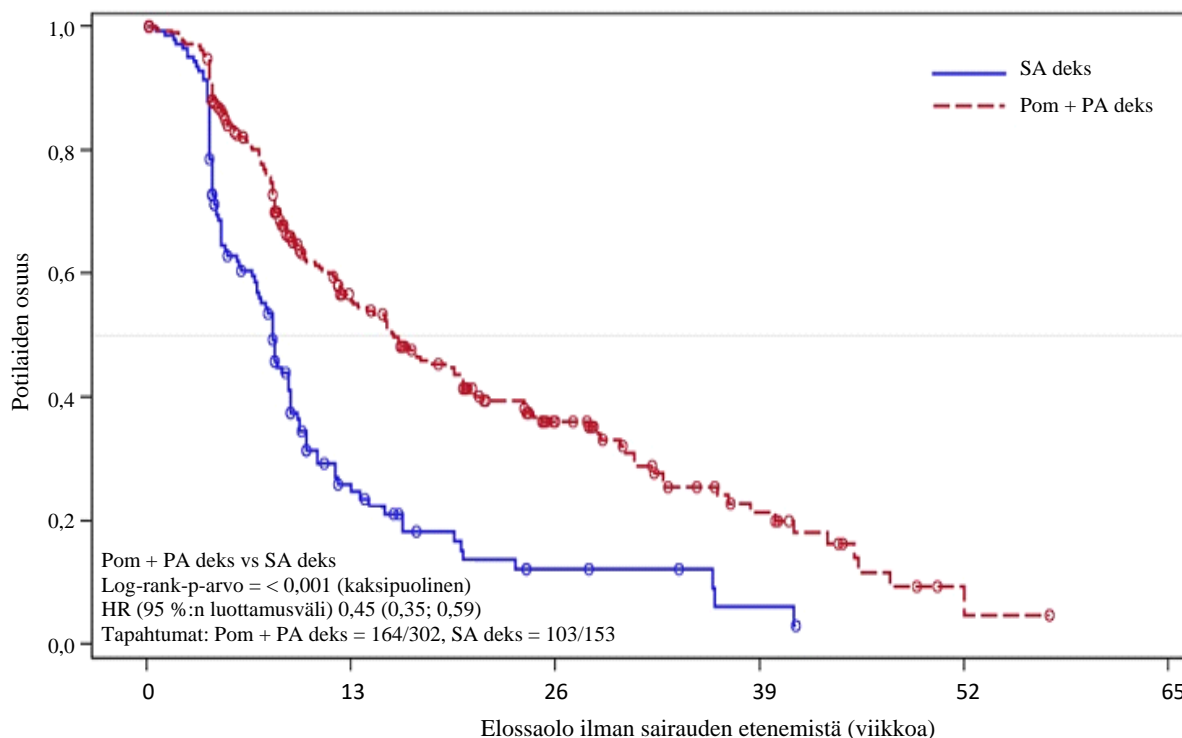
^b 95 %:n luottamusväli elossaoloajan ilman sairauden etenemistä mediaanille.

^c Perustuu Coxin suhteellisten riskitehiyksiön malliin, jossa verrataan hoitoryhmiin liittyviä riskitekijöitä ositettuna iän (≤ 75 vs > 75), sairauden tyyppiin (refraktorinen sekä lenalidomidille että bortetomibille vs ei refraktorinen kummallekään vaikuttavalle aineelle) ja aiempien myeloomahoitojen (= 2 vs > 2) mukaan.

^d p-arvo perustuu ositettuun log-rank-testiin, jonka ositustekijät ovat samat kuin edellä mainitussa Cox-mallissa.

Tietojen katkaisupiste: 7. syyskuuta 2012

Kuva 2: IRAC-toimikunnan IMWG:n kriteerien perusteella arvioima elossaoloaika ilman sairauden etenemistä (ositettu log-rank-testi) (ITT-potilasjoukko)



Tietojen katkaisupiste: 7. syyskuuta 2012

Kokonaiselossaolo oli tärkein toissijainen päätetapahtuma. Pom + PA deks -ryhmän potilaista yhteensä 226 (74,8 %) ja SA deks -ryhmän potilaista 95 (62,1 %) oli elossa tietojen katkaisupäivämääränä (7. Syyskuuta 2012). Kaplan-Maier-estimaattien mukaista kokonaiselossaolon mediaania ei ole saavutettu Pom + PA deks -ryhmässä, mutta sen oletetaan olevan vähintään

48 viikkoa (95 %:n luottamusvälin alaraja). SA deks -ryhmän kokonaiselossaolon mediaani oli 34 viikkoa (95 %:n luottamusväli: 23,4; 39,9). Yhden vuoden tapahtumattoman elossaolon esiintyvyys oli Pom + PA deks -ryhmässä 52,6 % (\pm 5,72 %) ja SA deks -ryhmässä 28,4 % (\pm 7,51 %). Ero elossaolossa kahden hoitoryhmän välillä oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,001$).

ITT-potilasjoukon kokonaiselossaolo on esitetty yhteenvetona taulukossa 12. ITT-potilasjoukon kokonaiselossaolon Kaplan-Meier-käyrä on esitetty kuvassa 3.

Tutkimusta varten perustettu valvontatoimikunta suositteli sekä elossaoloa ilman taudin etenemistä että kokonaiselossaoloa koskevien päätapahtumien tulosten perusteella, että tutkimus viedään loppuun ja että SA deks -ryhmän potilaat siirretään Pom + PA deks -ryhmään.

Taulukko 12: Kokonaiselossaolo: ITT-potilasjoukko

	Muuttuja	Pom + PA deks (N = 302)	SA deks (N = 153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Sensuroitu	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Kuollut	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Elossaoloaika (viikkoa)	Mediaani ^a	EA	34,0
	Kaksipuolinen 95 %:n luottamusväli ^b	[48,1, EA]	[23,4; 39,9]
Riskitiheyksien suhde (Hazard Ratio, HR) (Pom + PA deks: SA deks) [Kaksipuolinen 95 %:n luottamusväli ^c]		0,53 [0,37; 0,74]	
Log-rank-testin kaksipuolinen p-arvo ^d		< 0,001	

EA = Ei arvioitavissa

^a Mediaani perustuu Kaplan-Meier-estimaattiin.

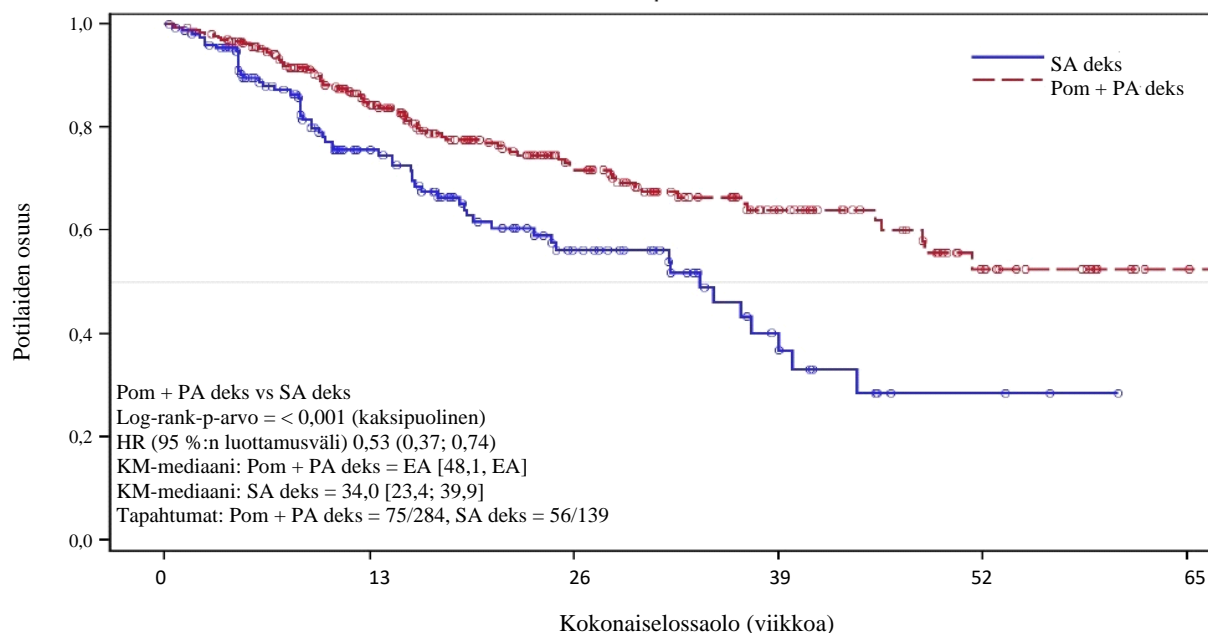
^b 95 %:n luottamusväli kokonaiselossaoloajan mediaanille.

^c Perustuu Coxin suhteellisten riskien malliin, jossa verrataan hoitoryhmiin liittyviä riskikertoimia.

^d p-arvo perustuu osittamattomaan log-rank-testiin.

Tietojen katkaisupiste: 7. syyskuuta 2012

Kuva 3: Kokonaiselossaolon Kaplan-Meier-käyrä (ITT-potilasjoukko)



Katkaisupiste: 7. syyskuuta 2012

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Pomalidomidi imeytyy siten, että huippupitoisuus (C_{max}) plasmassa saavutetaan 2–3 tunnissa. Suun kautta annetusta kerta-annoksesta imeytyy vähintään 73 %. Systeeminen altistus (AUC) pomalidomidille suurenee suunnilleen lineaarisesti ja suhteessa annokseen. Toistettujen annosten jälkeen pomalidomidin elimistöön kertymisen suhde on AUC-arvon perusteella 27–31 %.

Pomalidomidin antaminen yhdessä runsasrasvaisen ja -kalorisen aterian kanssa hidastaa imeytymisnopeutta ja pienentää plasman keskimääräistä C_{max} -arvoa noin 27 %, mutta sillä on hyvin vähäinen vaikutus imeytymiseen yleensä (keskimääräinen systeeminen altistus pienenee 8 %). Pomalidomidi voidaan siis antaa ruokailuista riippumatta.

Jakautuminen

Pomalidomidin keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus (V_d/F) vakaassa tilassa on 62–138 l. Pomalidomidia jakautuu terveiden koehenkilöiden siemennesteeseen siten, että pitoisuus on 4 tuntia annon jälkeen (noin T_{max}) noin 67 % pitoisuudesta plasmassa, kun pomalidomidia on annettu 2 mg kerran vuorokaudessa 4 vuorokautena. Pomalidomidin enantiomeerien sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* on 12–44 %. Sitoutuminen ei ole pitoisuudesta riippuvaista.

Biotransformaatio

Pomalidomidi oli pääasiallinen verenkierrassa todettu komponentti (noin 70 % plasman radioaktiivisuudesta) *in vivo* terveillä koehenkilöillä, jotka saivat kerta-annoksen [^{14}C]-pomalidomidia (2 mg) suun kautta. Minkään metaboliitin osuuden ei havaittu olevan > 10 % verrattuna kanta-aineen radioaktiivisuuteen tai kokonaisradioaktiivisuuteen plasmassa.

Radioaktiivisuuden erittymisen pääasialliset metaboliareitit ovat hydroksylaatio ja sitä seuraava glukuronidaatio tai hydrolyysi. CYP1A2 ja CYP3A4 tunnistettiin pomalidomidin CYP-välitteiseen hydroksylaatioon *in vitro* osallistuviksi ensisijaisiksi entsyymeiksi. Myös CYP2C19- ja CYP2D6-entsyymien havaittiin osallistuvan vähäisessä määrin. Pomalidomidi on myös P-glykoproteiinin substraatti *in vitro*. Pomalidomidin samanaikaisella annolla voimakkaan CYP3A4/5:n ja P-

glykoproteiinin estäjän ketokonatsolin tai voimakkaan CYP3A4/5:n indusoijan karbamatsepiinin kanssa ei ollut kliinisesti oleellista vaikutusta pomalidomidialtistukseen. Pomalidomidin anto yhdessä voimakkaan CYP1A2:n estäjän fluvoksamiinin kanssa ketokonatsolin käytön aikana suurensi keskimääräistä altistusta pomalidomidille 107 % (90 %:n luottamusväli [91–124 %]) verrattuna pelkkään pomalidomidin ja ketokonatsolin yhdistelmäkäyttöön. Toisessa tutkimuksessa, jossa arvioitiin pelkän CYP1A2:n estäjän osuutta metabolian muutoksiin, pelkän fluvoksamiinin anto yhdessä pomalidomidin kanssa lisäsi keskimääräistä pomalidomidialtistusta 125 % (90 %:n luottamusväli [98–157 %]) verrattuna pelkkään pomalidomidiin. Jos voimakkaita CYP1A2:n estäjiä (kuten siprofloksasiinia, enoksasiinia ja fluvoksamiinia) annetaan samanaikaisesti pomalidomidin kanssa, pomalidomidiannosta pitää pienentää 50 %. Tupakoijille annettuna pomalidomidilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta pomalidomidialtistukseen verrattuna tupakoimattomilla havaittuun pomalidomidialtistukseen, vaikka tupakoinnin tiedetään indusoivan CYP1A2-isoformia.

Pomalidomidi ei ole *in vitro* -tietojen perusteella sytokromi P-450-isoentsyymien estäjä eikä indusoija. Se ei myöskään ole minkään tutkitun lääkkeiden kuljettajaproteiinin estäjä. Kliinisesti oleellisia lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia ei ennakoita esiintyvän, kun pomalidomidia annetaan samanaikaisesti näiden reittien substraattien kanssa.

Eliminaatio

Pomalidomidi eliminoituu plasmasta siten, että puoliintumisajan mediaani on terveillä koehenkilöillä noin 9,5 tuntia ja multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla noin 7,5 tuntia. Pomalidomidin keskimääräinen kokonaispuhdistuma (CL/F) elimistöstä on noin 7–10 l/h.

Terveille koehenkilöille suun kautta annetun [¹⁴C]-pomalidomidikerta-annoksen (2 mg) jälkeen noin 73 % radioaktiivisesta annoksesta eliminoitui virtsaan ja noin 15 % ulosteeseen. Annetusta radiohiilestä noin 2 % eliminoitui pomalidomidina virtsaan ja noin 8 % ulosteeseen.

Suuri osa pomalidomidista metaboloituu ennen erittymistä, ja syntyvät metaboliitit eliminoituvat pääasiassa virtsaan. Kolme tärkeintä virtsassa esiintyvää metaboliittia (jotka muodostuvat hydrolyysin tai hydroksylaation ja sen jälkeisen glukuronidaation kautta) käsittävät vastaavasti noin 23 %, 17 %, ja 12 % annoksesta virtsassa.

CYP-riippuvaiset metaboliitit käsittävät noin 43 % erittyneestä kokonaisradioaktiivisuudesta, kun taas CYP-riippumattomat hydrolyyttiset metaboliitit käsittävät siitä 25 % ja erittyminen muuttumattomana pomalidomidina 10 % (2 % virtsaan ja 8 % ulosteeseen).

Populaatiofarmakokinetiikka

Kaksitilamalliin perustuvan populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella näennäinen puhdistuma (CL/F) ja näennäinen sentraalinen jakautumistilavuus (V_2/F) olivat verrannollisia terveillä koehenkilöillä ja multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla. Perifeerisissä kudoksissa pomalidomidi absorboitui ensisijaisesti kasvaimiin; lääkeaineen näennäinen perifeerinen jakautumispuhdistuma (Q/F) oli potilailla 3,7-kertainen ja näennäinen perifeerinen jakautumistilavuus (V_3/F) 8-kertainen terveisiin koehenkilöihin verrattuna.

Pediatriset potilaat

Pomalidomidin annosta pediatrialle (< 18-vuotiaille) potilaille ei ole tietoja saatavilla.

Iäkkäät potilaat

Terveillä koehenkilöillä ja multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla tehtyjen populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella ikä (19–83 vuotta) ei vaikuttanut merkittävästi suun kautta annetun pomalidomidin puhdistumaan. Kliinisissä tutkimuksissa pomalidomidille altistettujen iäkkäiden (> 65-vuotiaiden) potilaiden annosta ei ollut tarpeen säätää (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisten analyysien mukaan pomalidomidin farmakokineettiset parametrit eivät muuttuneet merkittävästi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (määriteltä kreatiinipuhdistuman tai arvioidun munuaiskerästen suodattumisnopeuden [eGFR:n] mukaan) verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti (CrCl \geq 60 ml/minuutti). Keskimääräinen normalisoitu käyrän alla oleva altistus pomalidomidille oli 98,2 % (90 %:n luottamusväli [77,4–120,6 %]) keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (eGFR välillä \geq 30 ja \leq 45 ml/minuutti/1,73 m²) verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Keskimääräinen normalisoitu käyrän alla oleva altistus pomalidomidille oli 100,2 % (90 %:n luottamusväli [79,7–127,0 %]) potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, joka ei vaatinut dialyysihoitoa (CrCl < 30 tai eGFR < 30 ml/minuutti/1,73 m²) verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Keskimääräinen normalisoitu käyrän alla oleva altistus pomalidomidille kasvoi 35,8 % (90 %:n luottamusväli [7,5–70,0 %]) dialyysia tarvitsevilla vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (CrCl < 30 ml/minuutti, vaatii dialyysia) verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Pomalidomidialtistuksen keskimääräinen lisääntyminen näissä munuaisten vajaatoimintaryhmissä ei ole niin merkittävä, että se edellyttäisi annoksen säätämistä.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-kriteerien mukaista) sairastavien potilaiden farmakokineettiset parametrit muuttuivat hieman verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden keskimääräinen pomalidomidialtistus lisääntyi 51 % (90 %:n luottamusväli [9–110 %]) verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden keskimääräinen pomalidomidialtistus lisääntyi 58 % (90 %:n luottamusväli [13–119 %]) verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden keskimääräinen pomalidomidialtistus lisääntyi 72 % (90 %:n luottamusväli [24–138 %]) verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Pomalidomidialtistuksen keskimääräinen lisääntyminen näissä vajaatoimintaryhmissä ei ole niin merkittävää, että se edellyttäisi annoksen tai antoaikataulun säätämistä (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen toksikologiaa koskevat tutkimukset

Rotat sietivät hyvin kroonisen altistuksen pomalidomidille annoksilla 50, 250 ja 1 000 mg/kg/vrk 6 kuukauden ajan. Haittavaikutuksia ei havaittu edes vuorokausiannoksilla 1 000 mg/kg (175-kertainen altistus suhteessa 4 mg:n kliiniseen annokseen).

Pomalidomidia tutkittiin apinoilla enimmillään 9 kuukautta kestäneissä toistuvaa altistusta koskeneissa tutkimuksissa. Apinat osoittautuivat näissä tutkimuksissa rottia herkemiksi pomalidomidille. Apinoilla havaittu ensisijainen toksisuus liittyi hematopoeettiseen/lymforetikulaariseen järjestelmään. Apinoilla tehdyssä 9 kuukauden pituisessa tutkimuksessa, jossa käytetyt annokset olivat 0,05, 0,1 ja 1 mg/kg/vrk, kuudelle annoksen 1 mg/kg/vrk saaneelle eläimelle tehtiin varhaisvaiheessa eutanasia sairastavuuden vuoksi, minkä syynä pidettiin suuren pomalidomidialtistuksen (15-kertainen altistus 4 mg:n kliiniseen annokseen verrattuna) immunosuppressiivisia vaikutuksia (stafylokokki-infektio, ääreisveren lymfosyyttimäärän lasku, krooninen paksusuolitulehdus, histologinen imukudosniukkuus ja luuytimen soluvaje). Nämä immunosuppressiiviset vaikutukset johtivat neljän apinan eutanasiaan varhaisessa vaiheessa heikon terveydentilan vuoksi (vetinen uloste, ruokahaluttomuus, vähentynyt ravinnonotto ja painon lasku); näiden eläinten histopatologisessa tutkimuksessa todettiin paksusuolen krooninen tulehdus ja ohutsuolen suolinukan atrofia. Stafylokokki-infektio todettiin 4 apinalla, joista 3 sai vasteen antibioottihoitoon ja 1 kuoli ilman hoitoa. Lisäksi akuuttiin myelooiseen leukemiaan sopivat löydökset johtivat yhden apinan eutanasiaan; kliiniset havainnot ja kliininen patologia ja/tai kyseisellä eläimellä havaitut luuytimen muutokset olivat yhdenmukaisia immuunisuppression kanssa. Hyvin vähäistä tai lievää sapenjohtimen proliferaatiota ja siihen liittyvää AFOS- ja GGT-arvojen nousua havaittiin myös annoksella 1 mg/kg/vrk. Toipuneiden eläinten tutkiminen osoitti, että kaikki hoitoon liittyvät löydökset olivat korjaantuneet 8 viikon kuluttua hoidon loppumisesta, lukuun

ottamatta yhdellä annoksella 1 mg/kg/vrk saaneen ryhmän eläimistä havaittua maksansisäisten sappitiehyiden proliferaatiota. Suurin haitaton annos (NOAEL-arvo) oli 0,1 mg/kg/vrk (0,5-kertainen altistus suhteessa 4 mg:n kliiniseen annokseen).

Geenitoksisuus/karsinogeenisuus

Pomalidomidi ei ollut mutageeninen bakteerien ja nisäkäsolujen mutaatiomäärityksissä. Se ei myöskään indusoinut kromosomipoikkeavuuksia ihmisen ääreisveren lymfosyyteissä tai mikrotumien muodostusta rottien luuytimen polykromaattisissa erytrosyyteissä, kun rotille annetut vuorokausiannokset olivat enimmillään 2 000 mg/kg. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Hedelmällisyys ja varhainen alkion kehitys

Pomalidomidia annettiin rotilla tehdyssä hedelmällisyyttä ja varhaista alkion kehitystä koskevassa tutkimuksessa uroksille ja naaraille annoksina 25, 250 ja 1 000 mg/kg/vrk. Kohdun tutkimuksessa 13. tiineyspäivänä havaittiin elinkykyisten alkioiden keskimääräistä vähenemistä sekä implantaation jälkeisten alkionmenetysten lisääntymistä kaikilla annostasoilla. Siksi NOAEL-arvo näiden havaittujen vaikutusten osalta oli < 25 mg/kg/vrk (AUC_{24h}-arvo tällä pienimmällä tutkitulla annoksella oli 39 960 ng•h/ml (nanogramma•tunti/millilitra) ja altistus 99-kertainen suhteessa 4 mg:n kliiniseen annokseen). Kun tässä tutkimuksessa hoitoa saaneita uroksia pariuutettiin hoitoa saamattomien naaraiden kanssa, kaikki kohdun parametrit olivat verrannollisia verrokkiryhmän arvojen kanssa. Havaittujen vaikutusten todettiin näiden tulosten perusteella johtuneen naaraiden saamasta hoidosta.

Alkion ja sikiön kehitys

Pomalidomidin todettiin olevan teratogeeninen sekä rotilla että kaniineilla, kun sitä annettiin tärkeimmän organogeneesivaiheen aikana. Rottien alkion ja sikiön kehitystoksisuutta koskevassa tutkimuksessa havaittiin kaikilla annostasoilla (25, 250 ja 1 000 mg/kg/vrk) seuraavia epämuodostumia: virtsarakon puuttuminen, kilpirauhasen puuttuminen sekä lanne- ja rintarangan elementtien (keski- ja/tai nikamankaaren) fuusioituminen ja poikkeava sijainti.

Tässä tutkimuksessa ei havaittu emoon kohdistuvaa toksisuutta. Siksi emon suurin haitaton annos (NOAEL) oli 1 000 mg/kg/vrk. NOAEL kehitystoksisuuden osalta oli < 25 mg/kg/vrk (AUC_{24h}-arvo 17. tiineyspäivänä tällä pienimmällä tutkitulla annoksella oli 34 340 ng•h/ml ja altistustaso 85-kertainen suhteessa 4 mg:n kliiniseen annokseen). Annokset 10–250 mg/kg aiheuttivat kaniineille alkion ja sikiön kehitykseen liittyviä epämuodostumia. Sydämen poikkeavuuksien havaittiin lisääntyvän kaikilla annoksilla, ja ne lisääntyivät merkittävästi annoksella 250 mg/kg/vrk. Annoksilla 100 ja 250 mg/kg/vrk todettiin implantaation jälkeisten alkionmenetysten vähäistä lisääntymistä ja sikiöiden painon vähäistä laskua. Annoksella 250 mg/kg/vrk havaittiin seuraavia sikiön epämuodostumia: raajojen poikkeavuudet (koukistuneet ja/tai kiertyneet etu- ja/tai takaraajat, irrallinen tai puuttuva varvas) ja niihin liittyvät luuston epämuodostumat (luutumaton kämmenluu, varvasluun ja kämmenluun poikkeava suunta, puuttuva varvas, luutumaton varvasluu ja lyhyt, luutumaton tai taipunut sääriluu); kohtalainen aivojen sivukammion laajentuma, oikean solisvaltimon poikkeava sijainti, keuhkojen keskilohkon puuttuminen, normaalia alempi munuaisten sijainti, poikkeava maksan rakenne, epätäydellinen tai luutumaton lantio, ylimääräisten torakaalisten kylkiluiden keskimääräinen lisääntyminen ja luutuneiden nilkkaluiden keskimääräinen väheneminen. Annoksilla 100 ja 250 mg/kg/vrk havaittiin lievää emon painon nousun vähentymistä, merkityksellistä triglyseridiarvojen pienentymistä ja merkityksellistä pernan absoluuttisen ja suhteellisen painon laskua. Emon NOAEL oli 10 mg/kg/vrk ja alkion/sikiön kehityksen NOAEL < 10 mg/kg/vrk (AUC_{24h}-arvo 19. tiineyspäivänä tällä pienimmällä tutkitulla annoksella oli 418 ng•h/ml, mikä vastasi suurin piirtein 4 mg:n kliinisellä annoksella saatua arvoa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Mannitoli (E 421)
Tärkkelys, esigelatinoitu
Natriumstearyylifumaraatti

Kapselin kuori:

Imnovid 1 mg kapselit, kovat

Liivate
Titaanidioksidi (E 171)
Indigotiini (E 132)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Valkoinen ja musta muste

Imnovid 2 mg kapselit, kovat

Liivate
Titaanidioksidi (E 171)
Indigotiini (E 132)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Erytrosiini (E 127)
Valkoinen muste

Imnovid 3 mg kapselit, kovat

Liivate
Titaanidioksidi (E 171)
Indigotiini (E 132)
Keltainen rautaoksidi (E 172)Valkoinen muste

Imnovid 4 mg kapselit, kovat

Liivate
Titaanidioksidi (E 171)
Indigotiini (E 132)
Briljanttisininen FCF (E 133)Valkoinen muste

Painomuste:

Imnovid 1 mg kapselit, kovat

Valkoinen muste
Shellakka
Titaanidioksidi (E 171)
Simetikoni
Propyleeniglykoli (E 1520)
Ammoniumhydroksidi (E 527)

Musta muste

Shellakka
Musta rautaoksidi (E 172)
Propyleeniglykoli (E 1520)
Ammoniumhydroksidi (E 527)

Imnovid 2 mg kapselit, kovat; Imnovid 3 mg kapselit, kovat; Imnovid 4 mg kapselit, kovat

Valkoinen muste

Shellakka
Titaanidioksidi (E 171)
Simetikoni
Propyleeniglykoli (E 1520)
Ammoniumhydroksidi (E 527)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kapselit on pakattu polyvinylikloridista (PVC) / polyklooritrifluorieteenistä (PCTFE) valmistettuihin läpipainopakkausihin, joissa on alumiininen läpipainokalvo.

Pakkauskoko on 14 tai 21 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kapseleita ei saa avata eikä murskata. Jos pomalidomidijauhetta joutuu iholle, iho on pestävä välittömästi ja huolellisesti saippualla ja vedellä. Jos pomalidomidia joutuu limakalvoille, altistunut alue on huuhdeltava huolellisesti vedellä.

Terveydenhuollon ammattilaisten ja huoltajien on läpipainolevyjä tai kapseleita käsitellessään käytettävä kertakäyttöisiä käsineitä. Käsineet on tämän jälkeen riisuttava varovasti ihon altistumisen välttämiseksi ja laitettava suljettavaan polyeteenimuovipussiin, joka hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kädet on tämän jälkeen pestävä huolellisesti saippualla ja vedellä. Naisten, jotka ovat raskaana tai epäilevät olevansa raskaana, ei pidä käsitellä läpipainolevyjä tai kapseleita (ks. kohta 4.4).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Hoidon päättyessä käyttämättä jäävä lääkevalmiste on palautettava apteekkiin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Imnovid 1 mg kapselit, kovat

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

Imnovid 2 mg kapselit, kovat

EU/1/13/850/002

EU/1/13/850/006

Imnovid 3 mg kapselit, kovat

EU/1/13/850/003

EU/1/13/850/007

Imnovid 4 mg kapselit, kovat

EU/1/13/850/004

EU/1/13/850/008

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5. elokuuta 2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11/07/2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Alankomaat

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

1. Myyntiluvan haltijan on sovittava kontrolloidun jakelujärjestelmän yksityiskohdista kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa, ja ohjelma on otettava käyttöön kansallisesti, jotta voidaan varmistaa, että:
 - lääkärit, jotka aikovat määrätä pomalidomidia, ja apteekkihenkilökunta, joka saa toimittaa pomalidomidia, saavat ennen valmisteen markkinoille tuomista terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun tietopaketin jäljempänä kuvatulla tavalla.
 - terveydenhuollon ammattilaisille, jotka aikovat määrätä (tai toimittaa) pomalidomidia, lähetetään ennen lääkkeen määräämistä (ja joissain tapauksissa ennen lääkkeen toimittamista, kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa tehdyn sopimuksen mukaan) lääkäreille tarkoitettu tietopaketti, joka sisältää seuraavan aineiston:
 - koulutuspaketti terveydenhuollon ammattilaisille
 - koulutusesitteet potilaille
 - potilaskortit
 - valmisteyhteenvedo, pakkausseloste ja myyntipäällysmarkinnat.

2. Myyntiluvan haltijan on otettava jokaisessa jäsenmaassa käyttöön raskaudenehkäisyohjelma. Raskaudenehkäisyohjelman yksityiskohdat on sovittava kunkin jäsenvaltion kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa ja ohjelma on käynnistettävä ennen valmisteen markkinoinnin aloittamista.
3. Myyntiluvan haltijan on sovittava kunkin jäsenvaltion kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävän tiedotteen lopullinen teksti ja lääkäreille tarkoitettujen tietopakettien sisältö ja varmistettava, että aineisto sisältää jäljempänä kuvatut pääkohdat.
4. Myyntiluvan haltijan on sovittava potilaskorttijärjestelmän toteuttamisesta kussakin jäsenvaltiossa.

Sisällytettävät pääkohdat

Terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävät tiedotteet (ennen valmisteen markkinoille tuomista)

Terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävän tiedotteen tulee koostua kahdesta osasta:

- ydinteksti, josta sovitaan CHMP:n (Euroopan lääkeviraston ihmislääkekomitean) kanssa
- kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitut kansalliset erityisvaatimukset
 - tuotteen jakelusta
 - sen varmistamisesta, että kaikki asianmukaiset toimenpiteet on tehty ennen pomalidomidin toimittamista potilaalle.

Koulutuspakkaus terveydenhuollon ammattilaisille

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettuun koulutuspakkaukseen on sisällyttävä:

- lyhyt yhteenveto pomalidomidista ja sen hyväksyty käyttöaihe
- lääkemääräyksen enimmäiskesto hyväksytyjen käyttöaiheiden annostusohjelmien mukaisesti
 - 4 viikkoa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
 - 12 viikkoa miehille sekä naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi
- edellytys välttää sikiön altistumista pomalidomidille sen eläimillä todetun teratogeenisuuden vuoksi ja pomalidomidista ihmisille oletettavasti aiheutuvien teratogeenisten vaikutusten vuoksi
- ohjeet terveydenhuollon ammattilaisille ja huoltajille liittyen Imnovidin läpipainolevyjen ja kapselien käsittelyyn
- terveydenhuollon ammattilaisten pomalidomidin määräämiseen liittyvät velvoitteet
 - edellytys tarjota potilaille kattavaa tietoa ja neuvontaa
 - potilaiden on kyettävä noudattamaan pomalidomidin turvalliseen käyttöön liittyviä vaatimuksia
 - edellytys asianmukaisen potilaan koulutusesitteen ja potilaskortin antamisesta potilaalle.
- kaikkia potilaita koskevat tiedot turvallisuudesta
 - neutropenian kuvaus ja hoito, mukaan lukien sen ilmaantuvuus kliinisissä tutkimuksissa
 - sydämen vajaatoiminnan kuvaus ja hoito
 - käyttämättömien lääkkeiden hävittäminen
 - potilaalle toimitettavan pomalidomidin määräämistä koskevat paikalliset maakohtaiset järjestelyt
- raskaudenehkäisyohjelman kuvaus ja potilaiden luokittelu sukupuolen sekä sen perusteella, voiko potilas tulla raskaaksi
 - yksityiskohtaiset ohjeet raskaudenehkäisyohjelman toteuttamiseen
 - määritelmä naisista, jotka voivat tulla raskaaksi, ja toimenpiteet, joihin lääkärin on epävarmassa tilanteessa ryhdyttävä
- tiedot turvallisuudesta naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
 - edellytys välttää sikiön altistumista valmisteele
 - raskaudenehkäisyohjelman kuvaus
 - edellytys tehokkaan ehkäisyn käytöstä (vaikka naisen kuukautiset olisivat loppuneet) ja tehokkaan ehkäisyn määritelmä

- raskaustestien aikataulu
 - ohjeet sopivista raskaustesteistä
 - ennen hoidon aloittamista
 - hoidon aikana ehkäisymenetelmän perusteella
 - hoidon päätyttyä
- edellytys keskeyttää pomalidomidin käyttö, jos raskautta epäillään
- edellytys ilmoittaa välittömästi hoitavalle lääkärille, jos raskautta epäillään
- tiedot turvallisuudesta miehille
 - edellytys välttää sikiön altistumista
 - edellytys käyttää kondomia, jos sukupuolikumppani on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä raskaudenehkäisyä (vaikka mies olisi steriloitu vasektomialla)
 - pomalidomidihoidon aikana
 - viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen
 - siittiöiden tai sperman luovutuskielto hoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien) ja 7 päivän ajan pomalidomidihoidon päättymisen jälkeen
 - velvollisuus ilmoittaa välittömästi hoitavalle lääkärille, jos potilaan kumppani tulee raskaaksi pomalidomidin käytön aikana tai pian pomalidomidin käytön lopettamisen jälkeen
- vaatimukset mahdollisen raskauden yhteydessä
 - naispotilaille ohje lopettaa pomalidomidin käyttö, jos raskautta epäillään
 - edellytys ottaa yhteyttä teratologiaan ja sen diagnosointiin erikoistuneeseen tai perehtyneeseen lääkäriin tutkimuksia ja konsultointia varten
 - paikalliset yhteystiedot raskausepäilyn ilmoittamiseksi
 - raskauden raportointilomake
- Potilaan vahvistuslomake, jonka avulla voidaan varmistaa, että potilaat saavat asianmukaista neuvontaa hoidosta, ehkäisymenetelmistä ja raskaudenehkäisystä, sukupuolensa sekä sen perusteella, voiko potilas tulla raskaaksi
- haittavaikutusraportointilomakkeet

Koulutusesitteet potilaille

Potilaille tarkoitettuja koulutusesitteitä on oltava kolmea tyyppiä:

- esite naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ja heidän kumppaneilleen
- esite naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi
- esite miespotilaille

Kaikkiin potilasesitteisiin on sisällyttävä, että

- pomalidomidi on teratogeeninen eläimille ja se on oletettavasti teratogeeninen ihmisille
- pomalidomidi saattaa aiheuttaa trombosytopeniaa sekä säännöllisten verinäytteiden oton tarve
- potilaskortin ja sen tarpeellisuuden kuvaus
- käyttämättömien lääkkeiden hävittäminen
- pomalidomidin käsittelyohjeet potilaille, hoitajille ja perheenjäsenille
- potilaalle toimitettavan pomalidomidin määräämistä koskevat kansalliset tai muut sovellettavat erityisjärjestelyt
- potilas ei saa antaa pomalidomidia toiselle henkilölle
- potilas ei saa luovuttaa verta hoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien) eikä 7 päivään pomalidomidihoidon päättymisen jälkeen
- potilaan tulee kertoa lääkärille kaikista haittavaikutuksista.

Esitteeseen on sisällyttävä myös seuraavat tiedot:

Esite naispotilaille, jotka voivat tulla raskaaksi

- edellytys sikiön altistumisen välttämiseksi
- raskaudenehkäisyohjelman kuvaus
- tehokkaan ehkäisyn tarve ja tehokkaan ehkäisyn kuvaus
- raskaustestien aikataulu

- ennen hoidon aloittamista
- hoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien) vähintään neljän viikon välein lukuun ottamatta tapauksia, joissa munanjohdinsterilisaatio on varmistettu
- hoidon päätyttyä
- edellytys lopettaa pomalidomidin käyttö välittömästi, jos raskautta epäillään
- edellytys ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos raskautta epäillään.

Esite miespotilaille

- edellytys välttää sikiön altistumista
- edellytys käyttää kondomia, jos sukupuolikumppani on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä raskaudenehkäisyä (vaikka mies olisi steriloitu vasektomialla)
 - pomalidomidihoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien)
 - 7 päivän ajan viimeisen annoksen jälkeen
- potilaan on välittömästi ilmoitettava hoitavalle lääkärille, jos hänen kumppaninsa tulee raskaaksi
- potilas ei saa luovuttaa siittiöitä eikä spermaa hoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien) eikä 7 päivään pomalidomidihoidon päättymisen jälkeen

Potilaskortti

Potilaskorttiin on sisällyttävä seuraavat:

- vahvistus, että asianmukainen neuvonta on annettu
 - dokumentointi potilaan mahdollisuudesta tulla raskaaksi
 - raskaustestien päivämäärät ja tulokset.
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
<ul style="list-style-type: none"> • Myyntiluvan saamisen jälkeen laadittava ei-interventiorekisteri potilaista, jotka ovat saaneet pomalidomidihoidon relapsoituneen ja refraktorisen multippelin myelooman hoitoon, jotta voidaan seurata haittavaikutusten ilmaantuvuutta todellisissa käyttöolosuhteissa, Celgenen raskaudenehkäisyohjelman toteuttamista ja noudattamista, sekä maakohtainen kontrolloitu jakelujärjestelmä, josta on sovittu asianmukaisen kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa (kuten potilaskortin täyttämisen seuranta). 	Kliinisen tutkimuksen loppuraportti: 31. elokuuta 2023
<ul style="list-style-type: none"> • Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehoa koskeva tutkimus (PAES) MM-007: Bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistetyn pomalidomidin tehon arvioinnin jatkamiseksi sellaisten multippelia myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoidossa, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa, mukaan lukien lenalidomidihoidon, myyntiluvan haltijan on toimitettava lopullinen kokonaiselossaoloa koskeva analyysi vaiheen 3, satunnaistetusta, avoimesta MM-007-tutkimuksesta. 	30. syyskuuta 2021

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imnovid 1 mg kapselit, kovat

pomalidomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 1 mg:n pomalidomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kovaa kapselia

21 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

VAROITUS: Vakavien syntymävaurioiden vaara. Älä käytä, jos olet raskaana tai imetät.
Noudata Imnovidin raskaudenehkäisyohjelmaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste on palautettava apteekkiin.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/850/005 (Pakkauskoko: 14 kovaa kapselia)
EU/1/13/850/001 (Pakkauskoko: 21 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imnovid 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imnovid 1 mg kapselit, kovat

pomalidomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Celgene Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imnovid 2 mg kapselit, kovat

pomalidomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 2 mg pomalidomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kovaa kapselia

21 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

VAROITUS: Vakavien syntymävaurioiden vaara. Älä käytä, jos olet raskaana tai imetät.
Noudata Imnovidin raskaudenehkäisyohjelmaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste on palautettava apteekkiin.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/850/006 (Pakkauskoko: 14 kovaa kapselia)
EU/1/13/850/002 (Pakkauskoko: 21 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imnovid 2 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imnovid 2 mg kapselit, kovat

pomalidomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Celgene Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imnovid 3 mg kapselit, kovat

pomalidomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 3 mg pomalidomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kovaa kapselia

21 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

VAROITUS: Vakavien syntymävaurioiden vaara. Älä käytä, jos olet raskaana tai imetät.
Noudata Imnovidin raskaudenehkäisyohjelmaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste on palautettava apteekkiin.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/850/007 (Pakkauskoko: 14 kovaa kapselia)
EU/1/13/850/003 (Pakkauskoko: 21 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imnovid 3 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imnovid 3 mg kapselit, kovat

pomalidomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Celgene Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imnovid 4 mg kapselit, kovat

pomalidomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 4 mg pomalidomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kovaa kapselia

21 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

VAROITUS: Vakavien syntymävaurioiden vaara. Älä käytä, jos olet raskaana tai imetät.
Noudata Imnovidin raskaudenehkäisyohjelmaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste on palautettava apteekkiin.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/850/008 (Pakkauskoko: 14 kovaa kapselia)
EU/1/13/850/004 (Pakkauskoko: 21 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imnovid 4 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imnovid 4 mg kapselit, kovat

pomalidomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Celgene Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Imnovid 1 mg kapselit, kovat

Imnovid 2 mg kapselit, kovat

Imnovid 3 mg kapselit, kovat

Imnovid 4 mg kapselit, kovat

pomalidomidi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Imnovidin oletetaan aiheuttavan vaikea-asteisia synnynnäisiä epämuodostumia ja mahdollisesti sikiön kuoleman.

- Älä ota tätä lääkettä, jos olet raskaana tai saatat tulla raskaaksi.
- Noudata tässä pakkausselosteessa annettuja raskaudenehkäisyä koskevia ohjeita.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Imnovid on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Imnovidia
3. Miten Imnovidia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Innovidin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Imnovid on ja mihin sitä käytetään

Mitä Imnovid on

Imnovid sisältää vaikuttavana aineena pomalidomidia. Tämä lääke on sukua talidomidille, ja se kuuluu lääkeryhmään, joka vaikuttaa immuunijärjestelmän (elimistön luonnollisen puolustusjärjestelmän) toimintaan.

Mihin Imnovidia käytetään

Imnovidia käytetään aikuisille multippeliksi myeloomaksi kutsutun syövän hoitoon.

Imnovidia käytetään joko:

- **kahden muun lääkkeen**, bortetsomibin (solunsalpaajalääke) ja deksametasonin (tulehdusta estävä lääke), kanssa potilaille, jotka ovat saaneet vähintään yhtä muuta hoitoa, mukaan lukien lenalidomidia.

tai

- **yhden muun** lääkkeen, deksametasonin (tulehdusta estävä lääke), kanssa potilaille, joiden myelooma on pahentunut, vaikka he ovat saaneet vähintään kahta muuta hoitoa, mukaan lukien lenalidomidia ja bortetsomibia.

Mikä multippleli myelooma on

Multippleli myelooma on syöpätyyppi, joka vaikuttaa tietyntyyppisiin veren valkosoluihin (joita kutsutaan plasmasoluiksi). Nämä solut jakaantuvat hallitsemattomasti ja kerääntyvät luuytimeen, mikä johtaa luu- ja munuaisvaurioihin.

Multippleliä myeloomaa ei yleensä voida parantaa. Hoidon avulla sen oireita ja löydöksiä voidaan kuitenkin vähentää, tai ne voidaan saada häviämään joksikin aikaa. Tätä kutsutaan vasteeksi.

Miten Imnovid vaikuttaa

Imnovid vaikuttaa useilla eri tavoilla:

- estämällä myeloomasolujen kehittymistä
- stimuloimalla immuunijärjestelmää tuhoamaan syöpäsoluja
- estämällä syöpäsoluja ruokkivien verisuonten muodostumista.

Hyöty, kun Imnovidia käytetään bortetsomibin ja deksametasonin kanssa

Imnovid voi yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa käytettynä estää multippleliä myeloomaa pahenemasta potilailla, jotka ovat saaneet vähintään yhtä muuta hoitoa:

- Imnovidin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmä esti multipplelin myelooman uusiutumisen keskimäärin enintään 11 kuukauden ajan verrattuna 7 kuukauteen potilailla, jotka käyttivät pelkkää bortetsomibia ja deksametasonia.

Hyöty, kun Imnovidia käytetään deksametasonin kanssa:

Imnovid voi yhdessä deksametasonin kanssa käytettynä estää multippleliä myeloomaa pahenemasta potilailla, jotka ovat saaneet vähintään kahta muuta hoitoa:

- Imnovidin ja deksametasonin yhdistelmä esti multipplelin myelooman uusiutumisen keskimäärin enintään 4 kuukauden ajan verrattuna 2 kuukauteen potilailla, jotka käyttivät pelkkää deksametasonia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Imnovidia

Älä ota Imnovidia

- jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta, **sillä Imnovidin oletetaan vahingoittavan sikiötä**. Sekä miesten että naisten, jotka ottavat tätä lääkettä, tulee lukea kohta ”Raskaus, ehkäisy ja imetys – tietoa miehille ja naisille” jäljempänä.
- jos voit tulla raskaaksi, ellet noudata asianmukaisia raskaudenehkäisytoimenpiteitä (ks. kohta ”Raskaus, ehkäisy ja imetys – tietoa miehille ja naisille”). Jos voit tulla raskaaksi, lääkärisi tarkistaa jokaisen lääkemääräyksen yhteydessä, että tarvittavia toimenpiteitä on noudatettu, ja vahvistaa sinulle varmistaneensa tämän.
- jos olet allerginen pomalidomidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen, käänny lääkärisi puoleen.

Jos olet epävarma siitä, koskeeko jokin edellä mainitusta sinua, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin otat Imnovidia.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Imnovidia, jos:

- sinulla on ollut aiemmin veritulppia. Laskimo- ja valtimotukosten riski on Imnovid-hoidon aikana suurentunut. Lääkäri saattaa suositella lisähoitoa (esim. varfariinia) tai Imnovid-annoksen pienentämistä, jotta veritulppariskiä voidaan pienentää.
- olet joskus saanut allergisen reaktion, kun olet ottanut tämän lääkkeen kanssa samankaltaista talidomidi- tai lenalidomidi-nimistä lääkettä. Allergisen reaktion oireita ovat esim. ihottuma, kutina, turvotus, huimauksen tunne tai hengitysvaikeudet.
- sinulla on ollut sydänkohtaus, sairastat sydämen vajaatoimintaa, sinulla on hengitysvaikeuksia, tupakoit tai sinulla on korkea verenpaine tai korkea veren kolesterolipitoisuus.

- elimistössäsi on suuri kokonaismäärä kasvaimia luuydin mukaan lukien. Tämä voi johtaa tilaan, jossa kasvaimet hajoavat ja aiheuttavat tiettyjen kemiallisten aineiden epätavallisen korkean pitoisuuden veressä, mikä voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan. Sydämesi sykerytmi voi myös muuttua epäsäännölliseksi. Tätä tilaa kutsutaan tuumorilyysioireyhtymäksi.
- sinulla on tai on ollut neuropatiaa (hermovaurioita, joista aiheutuu pistelyä tai kipua käsiin tai jalkateriin).
- sinulla on tai on joskus ollut hepatiitti B -infektio. Imnovid-hoito saattaa aiheuttaa hepatiitti B -viruksen kantajille viruksen aktivoitumisen uudelleen, jolloin infektio uusiutuu. Lääkäri pitää tarkistaa, onko sinulla joskus ollut hepatiitti B -infektio.
- sinulla ilmenee tai on aiemmin ilmennyt samanaikaisesti joitakin seuraavista oireista: ihottuma kasvoissa tai laaja-alainen ihottuma, punoittava iho, korkea kuume, flunssan kaltaiset oireet, suurentuneet imusolmukkeet (merkkejä vaikeasta ihoreaktiosta, jota kutsutaan yleisoireiseksi eosinofiiliseksi oireyhtymäksi [DRESS] tai lääkeyliherkkysoireyhtymäksi, tai toksisesta epidermaalaisesta nekrolyysistä [TEN] tai Stevens-Johnsonin oireyhtymästä [SJS]. Ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

On tärkeää huomioida, että multipplelmin myelooman hoitoon pomalidomidia saaville potilaille saattaa kehittyä muuntyyppisiä syöpiä. Lääkäri on siksi tätä lääkettä määrätessään huolellisesti arvioitava hoidon hyödyt ja riskit.

Kerro lääkärille tai hoitajalle heti, jos hoidon aikana tai sen jälkeen ilmenee jotakin seuraavista: näön hämärtyminen, näönmenetys tai kahtena näkeminen, puhevaikeudet, heikkous käsivarressa tai jalassa, muutokset kävelytavassa tai tasapaino-ongelmat, jatkuva puutumisen, tuntoaistin heikkeneminen tai häviäminen, muistinmenetys tai sekavuus. Nämä kaikki voivat olla oireita vakavasta ja mahdollisesti kuolemaan johtavasta aivosairaudesta, jonka nimi on progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML). Jos sinulla on ollut näitä oireita ennen pomalidomidihoidoa, kerro lääkärille, jos oireissa tapahtuu muutoksia.

Sinun on hoidon päätyttyä palautettava kaikki käyttämättömät kapselit apteekkiin.

Raskaus, ehkäisy ja imetys – tietoa naisille ja miehille

Seuraavia kohtia on noudatettava Imnovidia koskevassa raskaudenehkäisyohjelmassa mainitulla tavalla.

Imnovid-hoitoa saavat naiset ja miehet eivät saa tulla raskaaksi tai siittää lasta, sillä pomalidomidin oletetaan vahingoittavan sikiötä. Sinun ja kumppanisi on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää tämän lääkkeen käytön aikana.

Naiset

Älä ota Imnovidia, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta, sillä tämän lääkkeen oletetaan vahingoittavan sikiötä. Kerro ennen hoidon aloittamista lääkärille, jos voit tulla raskaaksi, vaikka pitäisitkin sitä epätodennäköisenä.

Jos voit tulla raskaaksi:

- sinun on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää vähintään neljän viikon ajan ennen hoidon alkamista, koko hoidon ajan ja vähintään neljän viikon ajan hoidon päättymisestä. Keskustele lääkärin kanssa siitä, mikä ehkäisymenetelmä sopii sinulle parhaiten.
- lääkäri varmistaa jokaisella kerralla, kun hän kirjoittaa sinulle reseptin, että ymmärrät, mitä toimenpiteitä sinulta edellytetään raskauden ehkäisemiseksi.
- lääkäri järjestää sinulle raskaustestin ennen hoidon alkamista, vähintään neljän viikon välein hoidon aikana ja vähintään neljän viikon kuluttua hoidon päättymisestä.

Jos tulet raskaaksi ehkäisytöimenpiteistä huolimatta:

- sinun on välittömästi lopetettava hoito ja käännyttävä lääkärin puoleen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Imnovid ihmisen rintamaitoon. Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot imettää. Lääkäri kertoo, onko sinun lopetettava imetys vai voitko jatkaa sitä.

Miehet

Imnovidia erittyy ihmisen siemennesteeseen.

- Jos kumppanisi on raskaana tai voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä hoidon aikana ja 7 päivää hoidon päättymisen jälkeen kondomia.
- Jos kumppanisi tulee raskaaksi Imnovid-hoitosi aikana, kerro siitä välittömästi lääkärille. Myös kumppanisi on otettava heti yhteyttä omaan lääkäriinsä.

Älä luovuta siittiöitä tai spermaa hoidon aikana ja 7 päivään hoidon päättymisen jälkeen.

Veren luovuttaminen ja verikokeet

Et saa luovuttaa verta hoidon aikana etkä 7 päivään hoidon päättymisen jälkeen.

Sinulta otetaan verikokeita säännöllisesti ennen Imnovid-hoitoa ja sen aikana, sillä Imnovid saattaa aiheuttaa infektioita ehkäisevien verisolujen (valkosolujen) ja verenvuotoa tyrehdyttävien solujen (verihutioiden) määrän vähenemistä.

Lääkärisi tulisi pyytää sinua käymään verikokeissa:

- ennen hoitoa
- joka viikko hoidon kahdeksan ensimmäisen viikon aikana
- tämän jälkeen vähintään kerran kuussa niin kauan kuin otat Imnovidia.

Lääkäri saattaa verikokeiden perusteella muuttaa Imnovid-annostasi tai lopettaa hoidon. Lääkäri voi myös muuttaa annostasi tai lopettaa hoidon yleisen terveydentilasi perusteella.

Lapset ja nuoret

Imnovidia ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Imnovid

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Imnovid voi muuttaa joidenkin muiden lääkkeiden vaikutusta. Jotkut muut lääkkeet voivat myös muuttaa Imnovidin vaikutusta.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- tiettyjä sienilääkkeitä, kuten ketokonatsolia
- tiettyjä antibiootteja (esim. siprofloksasiinia tai enoksasiinia)
- tiettyjä masennuslääkkeitä, kuten fluvoksamiinia.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Joillakin potilailla esiintyy Imnovid-hoidon aikana väsymystä, huimausta, heikotusta, sekavuutta tai vireystilan heikkenemistä. Jos sinulla esiintyy näitä, älä aja autoa äläkä käytä työkaluja tai koneita.

Imnovid sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Imnovidia otetaan

Lääkäri, jolla on kokemusta multippelin myelooman hoidosta, määrää Imnovidin sinulle.

Ota lääkkeesi juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Milloin Imnovidia ja muita lääkkeitä otetaan

Imnovid bortetsomibin ja deksametasonin kanssa

- Katso lisätietoja bortetsomibin ja deksametasonin käytöstä ja vaikutuksista niiden pakkausselosteista.
- Imnovidia, bortetsomibia ja deksametasonia otetaan hoitosykleissä. Yksi hoitosykli kestää 21 päivää (3 viikkoa).
- Katso alla olevasta taulukosta, mitä minäkin päivänä otetaan 3 viikon hoitosykliden aikana:
 - Hae joka päivä oikea päivä kaaviosta, jotta näet mitä lääkkeitä sinun tulee ottaa.
 - Tiettyinä päivinä otat kaikkia kolmea lääkettä, tiettyinä päivinä vain kahta tai yhtä lääkettä ja tiettyinä päivinä et mitään lääkettä.

IMN: Imnovid; **BOR:** bortetsomibi; **DEKS:** deksametasoni

Hoitosyklit 1–8

Päivä	Lääkkeen nimi		
	IMN	BOR	DEKS
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√	√	√
5	√		√
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√	√	√
12	√		√
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

Hoitosykli 9 ja sen jälkeiset syklit

Päivä	Lääkkeen nimi		
	IMN	BOR	DEKS
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√		
5	√		
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√		
12	√		
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

- Aloita kunkin 3 viikon hoitosyklin päättymisen jälkeen uusi hoitosykli.

Imnovid pelkän deksametasonin kanssa

- Katso lisätietoja deksametasonin käytöstä ja vaikutuksista sen pakkausselosteesta.
- Imnovidia ja deksametasonia otetaan hoitosykleissä. Yksi hoitosykli kestää 28 päivää (4 viikkoa).
- Katso alla olevasta taulukosta, mitä minäkin päivänä otetaan 4 viikon hoitosykliden aikana:
 - Hae joka päivä oikea päivä kaaviosta, jotta näet mitä lääkkeitä sinun tulee ottaa.
 - Tiettyinä päivinä otat kumpaakin lääkettä, tiettyinä päivinä vain yhtä lääkettä ja tiettyinä päivinä et mitään lääkettä.

- **IMN:** Imnovid; **DEKS:** deksametasoni

Päivä	Lääkkeen nimi	
	IMN	DEKS

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		

- Aloita kunkin 4 viikon hoitosyklin päättymisen jälkeen uusi hoitosykli.

Kuinka paljon Imnovidia ja muita lääkkeitä otetaan

Imnovid bortetsomibin ja deksametasonin kanssa

- Imnovidin suositeltu aloitusannos on 4 mg päivässä.
- Bortetsomibin suositellun aloitusannoksen laskee lääkäri pituutesi ja painosi perusteella (1,3 mg kehon pinta-alan neliometriä kohden).
- Deksametasonin suositeltu aloitusannos on 20 mg päivässä. Jos olet yli 75-vuotias, suositeltu aloitusannos on 10 mg päivässä.

Imnovid pelkän deksametasonin kanssa

- Imnovidin suositeltu annos on 4 mg päivässä.
- Deksametasonin suositeltu aloitusannos on 40 mg päivässä. Jos olet yli 75-vuotias, suositeltu aloitusannos on 20 mg päivässä.

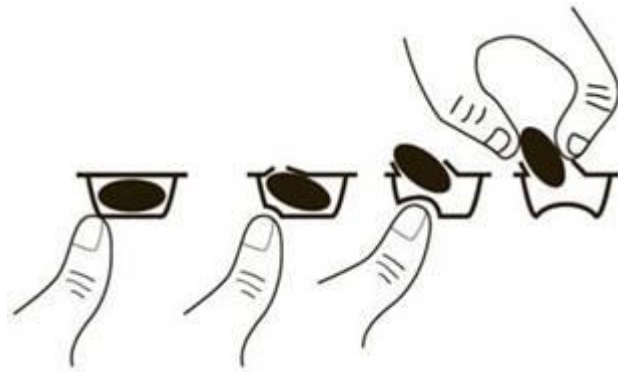
Lääkäri saattaa pienentää Imnovid-, bortetsomibi - tai deksametasoniannosta tai lopettaa hoidon yhdellä tai useammalla näistä lääkkeitä verikokeiden tulosten yleisen terveydentilasi tai muiden mahdollisesti ottamiesi lääkkeiden (esim. siprofloksasiinin, enoksasiinin ja fluvoksamiinin) perusteella tai jos saat hoidosta haittavaikutuksia (etenkin ihottumaa tai turvotusta). Jos sinulla on maksan tai munuaisten toimintahäiriöitä, lääkäri tarkkailee tilaasi erittäin huolellisesti, kun saat tätä lääkettä.

Miten Imnovidia otetaan

- Älä riko, avaa äläkä pureskele kapseleita. Jos rikkoutuneesta Imnovid-kapselista pääsee jauhetta iholle, pese iho heti huolellisesti saippualla ja vedellä.

- Terveydenhuollon ammattilaisten, hoitajien ja perheenjäsenten on käytettävä kertakäyttökäsineitä käsitellessään läpipainolevyjä tai kapseleita. Käsineet on sen jälkeen riisuttava varovasti ihoaltistuksen välttämiseksi, laitettava suljettavaan polyeteenimuovipussiin ja hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kädet on sen jälkeen pestävä huolellisesti vedellä ja saippualla. Naisten, jotka ovat raskaana tai epäilevät olevansa raskaana, ei pidä käsitellä läpipainolevyjä tai kapseleita.
- Niele Imnovid-kapselit kokonaisina, mieluiten veden kanssa.
- Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.
- Ota Imnovidia suurin piirtein samaan aikaan joka päivä.

Kapselin poistamiseksi läpipainopakkauksesta paina vain toisesta päästä kapselia ja työnnä se folion läpi. Älä paina kapselin keskeltä, sillä se voi silloin rikkoutua.



Jos sinulla on munuaisongelmia ja saat niihin dialyysihoitoa, lääkärisi neuvoo sinua Imnovidin käytössä.

Imnovid-hoidon kesto

Jatka hoitosyklejä, kunnes lääkäri kehottaa sinua lopettamaan hoidon.

Jos otat enemmän Imnovidia kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Imnovidia kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai mene sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaasi.

Jos unohdat ottaa Imnovidia

Jos unohdat ottaa Imnovidia sinä päivänä, jolloin sinun pitäisi ottaa seuraava kapseli, ota kapseli tavanomaiseen aikaan seuraavana päivänä. Älä ota tavanomaista useampia kapseleita korvataksesi edellisenä päivänä unohtuneen Imnovid-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Lopeta Imnovidin ottaminen ja hakeudu heti lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, sillä saatat tarvita kiireellistä hoitoa:

- kuume, vilunväristykset, kurkkukipu, yskä, suun haavaumat tai muut infektion oireet (infektioita torjuvien veren valkosolujen vähenemisen seurauksena)
- verenvuoto tai mustelmien syntyminen ilman syytä, mukaan lukien nenäverenvuoto ja mahan tai suoliston verenvuoto (verihituleiksi kutsuttuihin verisoluihin kohdistuvien vaikutusten seurauksena)

- nopea hengitys, nopea sydämensyke, kuume ja vilunväristykset, hyvin vähäinen virtsaaminen tai virtsantulon lakkaaminen, pahoinvointi ja oksentelu, sekavuus, tajuttomuus (verenkierron infektion eli sepsiksen tai septisen sokin seurauksena)
- vaikea, pitkään jatkuva tai verinen ripuli (johon saattaa liittyä vatsakipua tai kuumetta), joka johtuu *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttamasta infektiosta
- rintakipu tai kipu ja turvotus jaloissa, etenkin säärissä tai pohkeissa (veritulpan seurauksena)
- hengenahdistus (vakavan keuhkojen tai keuhkoputkien infektion, keuhkotulehduksen, sydämen vajaatoiminnan tai veritulpan vuoksi).
- kasvojen, huulten, kielen ja kurkun turvotus, joka voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia (angioedeemaksi ja anafylaktiseksi reaktioksi kutsuttujen vakavien allergisten reaktioiden vuoksi)
- tiettyntyyppiset ihosyövät (okasolusyöpä ja tyvisolusyöpä), jotka voivat aiheuttaa ihomuutoksia tai ihokasvaimia. Jos huomaat ihomuutoksia Imnovid-hoidon aikana, kerro niistä lääkärille mahdollisimman pian.
- hepatiitti B -infektion uusiutuminen, mistä voi aiheutua ihon ja silmien keltaisuutta, virtsan värin muuttuminen tummanruskeaksi, oikeanpuoleista vatsakipua, kuumetta ja pahoinvointia tai oksentelua. Kerro heti lääkärille, jos havaitset jonkin näistä oireista.
- laaja-alainen ihottuma, korkea ruumiinlämpö, suurentuneet imusolmukkeet ja muihin elimiin leviävät oireet (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä nimeltään myös DRESS ja lääkeyliherkkysoireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai Stevens-Johnsonin oireyhtymä). Lopeta pomalidomidin käyttö, jos sinulle kehittyy näitä oireita, ja ota yhteyttä lääkäriin tai hakeudu hoitoon välittömästi. Ks. myös kohta 2.

Lopeta Imnovidin ottaminen ja hakeudu heti lääkäriin, jos havaitset jonkin edellä luetelluista vakavista haittavaikutuksista, sillä saatat tarvita kiireellistä hoitoa.

Muita haittavaikutuksia

Hyvin yleisiä (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- hengenahdistus
- keuhkojen infektiot (keuhkokuume ja keuhkoputkitulehdus)
- nenän, sivuonteloiden ja nielun bakteeri- tai virusinfektiot
- pieni veren punasolumäärä, mikä voi aiheuttaa anemian ja siten väsymystä ja heikotusta
- pieni veren kaliumpitoisuus, mikä voi aiheuttaa väsymystä, lihaskramppeja, lihaskipua, sydämentykytystä, kihelmöintiä tai tunnottomuutta, hengenahdistusta ja mielialan muutoksia
- korkea verensokeri
- ruokahaluttomuus
- ummetus, ripuli tai pahoinvointi
- oksentelu
- tarmottomuus
- nukahtamisvaikeudet tai heräily
- heitehuimaus, vapina
- lihaskouristus, lihasheikkous
- luukipu, selkäkipu
- tunnottomuus, kihelmöinti tai polttava tunne iholla, kivut käsissä tai jalkaterissä (perifeerinen sensorinen neuropatia)
- kehon turvotus, käsivarret ja jalat mukaan lukien.

Yleisiä (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- kaatuminen
- kallonsisäinen verenvuoto
- liikuntakyvyn tai tuntoaistin heikentyminen käsissä, käsivarsissa, jalkaterissä ja jaloissa hermovaurioiden vuoksi (perifeerinen sensomotorinen neuropatia)
- ihon tunnottomuus, kutina ja pistely (parestesia)
- kierto huimaus, mikä voi vaikeuttaa seisomista tai normaalia liikkumista

- nesteturvotus
- nokkosihottuma (urtikaria)
- ihottumat
- ihon kutina
- vyöruusu
- nopea ja epäsäännöllinen sydämen syke (eteisvärinä)
- sydänkohtaus (käsivarsiin, kaulaan tai niskaan ja leukaperiin säteilevä rintakipu, hikoilun ja hengenahdistuksen tunne, pahoinvointi tai oksentelu)
- rintakipu, keuhkojen tai keuhkoputkien infektiot
- verenpaineen kohoaminen
- veren punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden määrän samanaikainen pieneneminen (pansytopenia) , mikä lisää alttiutta verenvuodoille ja mustelmille. Sinulla saattaa esiintyä väsymystä, heikotusta ja hengenahdistusta, ja saatat myös olla herkempi saamaan infektioita.
- lymfosyyttien (eräiden valkosolujen) määrän väheneminen, usein infektiosta johtuen (lymfopenia)
- pieni veren magnesiumipitoisuus, mikä voi aiheuttaa väsymystä, yleistä voimattomuutta, lihaskramppeja, ärtyneisyyttä sekä johtaa alhaiseen veren kalsiumpitoisuuteen, mikä voi puolestaan aiheuttaa käsien, jalkaterien tai huulten tunnottomuutta ja/tai kihelmöintiä, lihaskramppeja, lihasheikkoutta, huimausta tai heikotusta ja sekavuutta
- pieni veren fosfaattipitoisuus, mikä voi aiheuttaa lihasheikkoutta ja ärtyneisyyttä tai sekavuutta
- suuri veren kalsiumpitoisuus, mikä voi aiheuttaa refleksien hidastumista ja luurankolihasien heikkoutta
- suuri veren kaliumipitoisuus, mikä saattaa aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä
- pieni veren natriumpitoisuus, mikä saattaa aiheuttaa väsymystä ja sekavuutta, lihasten nykimistä, kouristuskohauksia (epileptisiä kohtauksia) tai kooman
- suuri veren virtsahappopitoisuus, mikä saattaa aiheuttaa kihdiksi kutsutun nivel tulehduksen
- alhainen verenpaine, joka saattaa aiheuttaa heitehuimausta tai pyörtymisen
- flunssan kaltaiset oireet
- suun kipu tai kuivuminen
- makuaistin muutokset
- vatsakipu, vatsan turvotus
- sekavuus
- masentuneisuus
- tajunnan menetys, pyörtymisen
- näön sumentuminen (kaihi)
- munuaisvaurio
- kyvyttömyys virtsata
- poikkeavat maksakoetulokset
- virtsatieinfektio, mikä saattaa aiheuttaa poltetta virtsatessa tai tihentää virtsaamistarvetta
- lantiokipu
- painon lasku.

Melko harvinaisia (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)

- aivohalvaus
- maksatulehdus (hepatiitti), joka voi aiheuttaa ihon kutinaa, ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuutta, ulosteen värin muuttumisen vaaleaksi, virtsan värin muuttumisen tummaksi sekä vatsakipua
- syöpäsolujen hajoaminen, jolloin verenkiertoon vapautuu myrkyllisiä yhdisteitä (tuumorilyysioireyhtymä). Tästä voi aiheutua munuaisten toimintahäiriöitä.
- kilpirauhasen vajaatoiminta, joka saattaa aiheuttaa oireita, kuten väsymystä, horrostilaa (letargiaa), lihasheikkoutta, sydämensykkeen hidastumista ja painonnousua.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Imnovidin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä Imnovidia, jos huomaat pakkauksen vaurioituneen tai että siinä on merkkejä avaamisesta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Hoidon päättyessä käyttämättä jäävä lääke on palautettava apteekkiin. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Imnovid sisältää

- Vaikuttava aine on pomalidomidi.
- Muut aineet ovat mannitoli (E 421), tärkkelys, esigelatinoitu ja natriumstearyylifumaraatti.

Imnovid 1 mg kapselit, kovat:

- Yksi kapseli sisältää 1 mg:n pomalidomidia.
- Kapselin kuori sisältää: liivatetta, titaanidioksidia (E 171), indigotiinia (E 132), keltaista rautaoksidia (E 172) ja valkoista ja mustaa painomustetta.
- Painomuste sisältää: shellakkaa, titaanidioksidia (E 171), simetikonia, propyleeniglykolia (E 1520) ja ammoniumhydroksidia (E 527) (valkoinen muste) ja shellakkaa, mustaa rautaoksidia (E 172), propyleeniglykolia (E 1520) ja ammoniumhydroksidia (E 527) (musta muste).

Imnovid 2 mg kapselit, kovat:

- Yksi kapseli sisältää 2 mg pomalidomidia.
- Kapselin kuori sisältää: liivatetta, titaanidioksidia (E 171), indigotiinia (E 132), keltaista rautaoksidia (E 172), erytrosiinia (E 127) ja valkoista painomustetta.
- Painomuste sisältää: valkoista mustetta, joka sisältää shellakkaa, titaanidioksidia (E 171), simetikonia, propyleeniglykolia (E 1520) ja ammoniumhydroksidia (E 527).

Imnovid 3 mg kapselit, kovat:

- Yksi kapseli sisältää 3 mg pomalidomidia.
- Kapselin kuori sisältää: liivatetta, titaanidioksidia (E 171), indigotiinia (E 132), keltaista rautaoksidia (E 172) ja valkoista painomustetta.
- Painomuste sisältää: valkoista mustetta, joka sisältää shellakkaa, titaanidioksidia (E 171), simetikonia, propyleeniglykolia (E 1520) ja ammoniumhydroksidia (E 527).

Imnovid 4 mg kapselit, kovat:

- Yksi kapseli sisältää 4 mg pomalidomidia.
- Kapselin kuori sisältää: liivatetta, titaanidioksidia (E 171), indigotiinia (E 132), briljanttisininen FCF:ää (E 133) ja valkoista painomustetta.

- Painomuste sisältää: valkoista mustetta, joka sisältää shellakkaa, titaanidioksidia (E 171), simetikonia, propyleeniglykolia (E 1520) ja ammoniumhydroksidia (E 527).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Imnovid 1 mg kapselit, kovat: Tummansininen läpikuultamaton kansiosa ja keltainen läpikuultamaton runko-osa, joissa merkintä ”POML 1 mg”.

Imnovid 2 mg kapselit, kovat: Tummansininen läpikuultamaton kansiosa ja oranssi läpikuultamaton runko-osa, joissa merkintä ”POML 2 mg”.

Imnovid 3 mg kapselit, kovat: Tummansininen läpikuultamaton kansiosa ja vihreä läpikuultamaton runko-osa, joissa merkintä ”POML 3 mg”.

Imnovid 4 mg kapselit, kovat: Tummansininen läpikuultamaton kansiosa ja sininen läpikuultamaton runko-osa, joissa merkintä ”POML 4 mg”.

Yhdessä pakkauksessa on 14 tai 21 kapselia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Alankomaat

Valmistaja

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Alankomaat

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.