

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Imnovid 1 mg hörð hylki  
Imnovid 2 mg hörð hylki  
Imnovid 3 mg hörð hylki  
Imnovid 4 mg hörð hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

### Imnovid 1 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 1 mg af pómalídómíði.

### Imnovid 2 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 2 mg af pómalídómíði.

### Imnovid 3 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 3 mg af pómalídómíði.

### Imnovid 4 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 4 mg af pómalídómíði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki.

### Imnovid 1 mg hörð hylki

Dökkblátt ógegnsætt lok og gulur ógegnsær botn, með áletruninni „POML 1 mg“ í hvítu bleki og „1 mg“ í svörtu bleki, stærð 4, hart gelatínhylki.

### Imnovid 2 mg hörð hylki

Dökkblátt ógegnsætt lok og appelsínugulur ógegnsær botn, með áletruninni „POML 2 mg“ í hvítu bleki, stærð 2, hart gelatínhylki.

### Imnovid 3 mg hörð hylki

Dökkblátt ógegnsætt lok og grænn ógegnsær botn, með áletruninni „POML 3 mg“ í hvítu bleki, stærð 2, hart gelatínhylki.

### Imnovid 4 mg hörð hylki

Dökkblátt ógegnsætt lok og blár ógegnsær botn, með áletruninni „POML 4 mg“ í hvítu bleki, stærð 2, hart gelatínhylki.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Imnovid ásamt dexametasóni er ætlað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með mergæxli (*multiple myeloma*) sem hefur tekið sig upp að nýju og svarar ekki meðferð, sem hafa þegar fengið að minnsta kosti tvær meðferðir, þ.m.t. bæði lenalídómíð og bortezómíb, og sjúkdómurinn ágerðist hjá í síðustu meðferðinni.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingur í meðferð við mergæxlum skal hefja meðferð og fylgjast með henni.

#### Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur af pómalídómíði er 4 mg einu sinni á dag til inntöku á dögum 1 til 21 í endurteknum 28 daga lotum. Ráðlagður skammtur af dexametasóni er 40 mg til inntöku einu sinni á dag á dögum 1, 8, 15 og 22 í hverri 28 daga meðferðarlotu.

Skömmtum er haldið óbreyttum eða þeim breytt samkvæmt klínísku mati og rannsóknarniðurstöðum.

Meðferð skal hætt ef sjúkdómurinn ágerist.

#### Skammtaaðlögun eða hlé á töku pómalídómíðs

Leiðbeiningar um hlé á töku lyfsins og skammtaminnkun á pómalídómíði í tengslum við blóðsjúkdómafræðilegar aukaverkanir er að finna í töflunni hér að neðan:

- *Leiðbeiningar um skammtaaðlögun pómalídómíðs*

<b>Eiturhrif</b>	<b>Skammtaaðlögun</b>
<b><u>Daufkyrningafæð</u></b> ANC* <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l eða daufkyrningafæð með hita (hiti ≥38,5°C og ANC <1 x 10 <sup>9</sup> /l)	Gera hlé á pómalídómíð-meðferð, fylgja CBC** vikulega
ANC fer aftur í ≥1 x 10 <sup>9</sup> /l	Hefja aftur pómalídómíð-meðferð með 3 mg á sólarhring
Við hvert fall niður í <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l eftir það ANC fer aftur í ≥1 x 10 <sup>9</sup> /l	Gera hlé á pómalídómíð-meðferð Hefja aftur pómalídómíð-meðferð með skammti sem er 1 mg minni en síðasti skammtur
<b><u>Blóðflagnafæð</u></b> Fjöldi blóðflagna <25 x 10 <sup>9</sup> /l	Gera hlé á pómalídómíð-meðferð, fylgja CBC** vikulega
Fjöldi blóðflagna fer aftur í ≥50 x 10 <sup>9</sup> /l	Hefja aftur pómalídómíð-meðferð með 3 mg á sólarhring
Við hvert fall niður í <25 x 10 <sup>9</sup> /l eftir það Fjöldi blóðflagna fer aftur í ≥50 x 10 <sup>9</sup> /l	Gera hlé á pómalídómíð-meðferð Hefja aftur pómalídómíð-meðferð með skammti sem er 1 mg minni en síðasti skammtur

\*ANC – heildarföldi daufkyrninga; \*\*CBC – heildarblóðtalning.

Til að hefja nýja lotu á pómalídómíði verður fjöldi daufkyrninga að vera ≥1 x 10<sup>9</sup>/l og fjöldi blóðflagna ≥50 x 10<sup>9</sup>/l.

Ef um dauðfyrningafæð er að ræða ætti lækurinn að íhuga notkun vaxtarþátta.

Þegar um er að ræða aðrar aukaverkanir á stigi 3 eða 4 sem eru taldar tengjast pómalídómíði skal stöðva meðferð og hefja hana aftur á 1 mg lægri skammti en síðasta skammti þegar aukaverkunin er komin niður á  $\leq 2$ . stig að mati læknisins.

Komi fram aukaverkanir eftir að skammtur er minnkaður í 1 mg skal hætta notkun lyfsins.

Íhuga skal að gera hlé eða stöðva meðferð með pómalídómíði vegna húðútbrotá á stigi 2-3. Stöðva verður meðferð með pómalídómíði vegna ofsabjúgs, útbrotá á stigi 4, og útbrotá með flögnun eða blöðrumyndun, eða ef grunur leikur á Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplosi húðþekju (toxic epidermal necrolysis, TEN) eða lyfjaútbrotum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)) og ekki skal hefja meðferð aftur eftir að henni hefur verið hætt vegna þessara aukaverkana.

Séu öflugir hemlar á CYP1A2 (t.d. cíprófloxasín, enoxasín og flúvoxamín) gefnir samtímis pómalídómíði skal minnka skammtinn af pómalídómíði um 50%.

• *Leiðbeiningar um aðlögun skammta af dexametasóni*

Eiturhrif	Skammtaaðlögun
Meltingartruflanir=stig 1-2	Gefið áfram sama skammt og veitið meðferð með histamín (H <sub>2</sub> ) blokkum eða samsvarandi lyfi. Minnkið skammtinn um eitt skammtaþrep ef einkennin eru viðvarandi.
Meltingartruflanir $\geq$ stig 3	Gerðið hlé á meðferð þar til stjórn hefur náðst á einkennum. Bætið við H <sub>2</sub> blokka eða samsvarandi lyfi og minnkið skammtinn um eitt skammtaþrep þegar meðferð er hafin aftur.
Bjúgur $\geq$ stig 3	Notið þvagræsilyf eftir þörfum og minnkið skammtinn um eitt skammtaþrep.
Ringlun eða skapbreytingar $\geq$ stig 2	Gerðið hlé á meðferð þar til einkennin hverfa. Þegar meðferð er hafin aftur skal minnka skammtinn um eitt skammtaþrep.
Vöðvamáttleysi $\geq$ stig 2	Gerðið hlé á meðferð þar til vöðvamáttleysi er orðið $\leq$ stig 1. Þegar meðferð er hafin aftur skal minnka skammtinn um eitt skammtaþrep.
Of hár blóðsykur $\geq$ stig 3	Minnkið skammtinn um eitt skammtaþrep. Veitið meðferð með insúlíni eða sykursýkilyfjum til inntöku eftir því sem þörf er á.
Bráð brisbólga	Stöðvið meðferð með dexametasóni hjá sjúklingi.
Aðrar $\geq 3$ . stigs aukaverkanir tengdar dexametasóni	Stöðvið meðferð með dexametasóni þar til aukaverkun gengur til baka niður í $\leq$ stig 2. Þegar meðferð er hafin aftur skal minnka skammtinn um eitt skammtaþrep.

Skammtaþrep við minnkun skammta af dexametasóni:

Skammtaþrep ( $\leq 75$  ára): Upphafsskammtur er 40 mg; skammtaþrep-1 20 mg; skammtaþrep-2 10 mg á dögum 1, 8, 15 og 22 í hverri 28 daga meðferðarloðu.

Skammtaþrep (>75 ára): Upphafsskammtur er 20 mg; skammtaþrep-1 12 mg; skammtaþrep-2 8 mg á dögum 1, 8, 15 og 22 í hverri 28 daga meðferðarloðu.

Ef það tekur lengri tíma en 14 daga fyrir eiturhrif að ganga til baka, á að minnka skammt dexametasóns um eitt skammtaþrep.

### Sérstakir hópar

#### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun pómalídómíðs. Fyrir sjúklinga >75 ára er upphafsskammtur af dexametasóni 20 mg einu sinni á dag á dögum 1, 8, 15 og 22 í hverri 28 daga meðferðarloðu.

### *Skert lifrarstarfsemi*

Sjúklingar með heildarmagn gallrauða í sermi  $>2,0$  mg/dl voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Skert lifrarstarfsemi hefur minniháttar áhrif á lyfjahvörf pómálíðómíðs (sjá kafla 5.2). Ekki er þörf á aðlögun upphafsskammts af pómálíðómíði hjá sjúklingum sem eru með skerta lifrarstarfsemi skilgreinda samkvæmt Child-Pugh skilyrðum. Þó skal hafa náið eftirlit með aukaverkunum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og minnka skammt pómálíðómíðs eða gera hlé á meðferð ef þörf krefur.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á aðlögun skammta af pómálíðómíði hjá sjúklingum sem eru með skerta nýrnastarfsemi. Á þeim dögum sem blóðskilun fer fram eiga sjúklingar að taka skammtinn af pómálíðómíði eftir blóðskilun.

### *Börn*

Notkun á pómálíðómíði á ekki við hjá börnum á aldrinum 0-17 ára við ábendingunni mergæxli.

### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Taka skal Imnovid hörð hylki á um það bil sama tíma dags hvern dag með inntöku. Hvorki má opna, brjóta né tyggja hylkin (sjá kafla 6.6). Hylkin skal gleypa heil, helst með vatni, með eða án fæðu. Ef sjúklingurinn gleymir að taka skammt af pómálíðómíði einn dag skal hann taka venjulegan ávísaðan skammt samkvæmt áætlun næsta dag. Sjúklingar skulu ekki breyta skammtinum til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka á fyrri dögum.

Mælt er með því að þrýsta eingöngu á annan enda hylkisins þegar það er tekið úr þynnupakkningunni til þess að draga úr hættunni á því að hylkið aflagist eða brotni.

## **4.3 Frábendingar**

- Þungun.
- Konur á barneignaraldri, nema þegar farið er eftir öllum fyrirmælum varðandi skilyrði um getnaðarvarnir (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Karlkynssjúklingar sem ekki geta eða vilja nota þær getnaðarvarnir sem krafist er (sjá kafla 4.4).
- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Vansköpun

Pómálíðómíð má ekki taka á meðgöngu þar sem búist er við að það valdi vansköpun. Pómálíðómíð er byggingarlega skylt talidómíði. Talidómíð er þekktur vansköpunarvaldur hjá mönnum og veldur alvarlegum lífshættulegum fæðingargöllum. Í rannsóknum hefur komið fram að pómálíðómíð er vansköpunarvaldur hjá bæði rottum og kanínum þegar það er gefið á tímabili líffæramyndunar (sjá kafla 5.3).

Allir sjúklingar verða að fara eftir öllum fyrirmælum varðandi getnaðarvarnir, nema áreiðanleg sönnun sé fyrir því að sjúklingurinn geti ekki orðið barnshafandi.

### Forsendur fyrir því að konur teljist ekki vera á barneignaraldri

Kona, sem er sjúklingur eða maki karlkynssjúklings, er ekki talin vera á barneignaraldri ef hún uppfyllir að minnsta kosti eitt af eftirfarandi skilyrðum:

- Aldur  $\geq 50$  ár og blæðingar hafa verið hættar af eðlilegum ástæðum í  $\geq 1$  ár (tíðastopp í framhaldi af krabbameinsmeðferð eða á meðan barn er haft á brjósti útilokar ekki getu til barneigna).
- Ótímabær eggjastokkabilun, staðfest af kvensjúkdómasérfræðingi

- Fyrri tvíhliða eggjaleiðara- og eggjastokkanám, eða legnám
- XY arfgerð, Turner heilkenni, leg ekki til staðar.

### Ráðleggingar

Konur á barneignaraldri mega ekki nota pómalídómíð nema öll eftirfarandi skilyrði séu uppfyllt:

- Hún skilur að búist er við hættu á vansköpun hjá ófædda barninu.
- Hún skilur þörfina á öruggum getnaðarvörnum, samfellt í 4 vikur áður en meðferð hefst, allan tímann meðan á meðferð stendur og í 4 vikur eftir að meðferð lýkur.
- Þó svo að kona á barneignaraldri hafi ekki blæðingar verður hún að fara eftir öllum ráðleggingum varðandi örugga getnaðarvörn.
- Hún ætti að vera fær um að fara eftir fyrirmælum um öruggar getnaðarvarnir.
- Hún hefur verið upplýst um og skilur mögulegar afleiðingar þungunar og þörfina á að leita strax ráða ef hættu er á þungun.
- Hún skilur þörfina á að hefja meðferðina strax og pómalídómíð hefur verið afhent eftir að neikvætt þungunarpróf hefur verið tekið.
- Hún skilur þörfina fyrir og samþykkir að fara í þungunarpróf á 4 vikna fresti nema um sé að ræða staðfesta ófrjósemisaðgerð á eggjaleiðurum.
- Hún staðfestir að hún skilji hættuna og nauðsynlegar varúðarráðstafanir sem tengjast notkun pómalídómíðs.

Læknirinn sem ávísar lyfinu fyrir konur á barneignaraldri verður að tryggja að:

- Sjúklingurinn fari eftir fyrirmælum varðandi getnaðarvarnir, þar með talið að fá staðfestingu á að skilningur hennar sé fullnægjandi.
- Sjúklingurinn hafi samþykkt fyrrgreind skilyrði.

Hjá karlkynssjúklingum sem taka pómalídómíð hafa lyfjahvarfafræðilegar upplýsingar sýnt að pómalídómíð er til staðar í sæði hjá mönnum meðan á meðferð stendur. Til öryggis og með tilliti til sérstakra hópa sem hafa mögulega lengdan brottfarfstíma svo sem vegna skertrar nýrnastarfsemi, verða karlkynssjúklingar sem taka pómalídómíð að uppfylla eftirfarandi skilyrði:

- Hann skilur að búist er við hættu á vansköpun ef stundað er kynlíf með þungaðri konu eða konu á barneignaraldri.
- Hann skilur nauðsyn þess að nota smokka ef kynlíf er stundað með þungaðri konu eða konu á barneignaraldri sem notar ekki skilvirka getnaðarvörn, meðan á allri meðferðinni stendur, meðan á skammtahléi stendur og í 7 daga eftir að hlé er gert á meðferð og/eða meðferð er hætt. Þetta á einnig við um karlmenn sem hafa gengist undir ófrjósemisaðgerð sem eiga að nota smokk ef þeir stunda kynlíf með þungaðri konu eða konu á barneignaraldri vegna þess að sæðisvökvu getur innihaldið pómalídómíð þótt sæðisfrumur séu ekki til staðar.
- Hann skilur að ef konan verður þunguð meðan hann tekur pómalídómíð eða innan 7 daga eftir að hann hættir að taka pómalídómíð skal hann strax láta meðferðarlækni sinn vita, og að mælt er með því að vísa konunni til læknis með sérfræðipækkingu eða reynslu í vanskapanafraeðum til mats og ráðgjafar.

### Getnaðarvarnir

Konur sem eru á barneignaraldri verða að nota eina örugga getnaðarvörn í 4 vikur áður en meðferð hefst, meðan á meðferð stendur og þangað til 4 vikum eftir að meðferð með pómalídómíði er hætt og jafnvel ef hlé þarf að gera á skömmtum, nema sjúklingur samþykki að stunda algjört og langvarandi skírlífi og slíkt sé staðfest mánaðarlega. Ef sjúklingur notar ekki öruggar getnaðarvarnir, verður að vísa honum til heilbrigðisstarfsmanns er hlotið hefur þjálfun í ráðgjöf varðandi getnaðarvarnir, til að hefja notkun getnaðarvarna.

Eftirfarandi eru dæmi um hentugar getnaðarvarnir:

- Vefjalyf
- Lykkja í leg sem inniheldur levónorgestrel
- Medróxýprógesterónasetat forðalyf

- Ófrjósemisaðgerð á eggjaleiðurum
- Kynmök eingöngu við sambylismann sem gengist hefur undir ófrjósemisaðgerð; árangur ófrjósemisaðgerðarinnar verður að staðfesta með tveimur neikvæðum greiningum á sæði
- Getnaðarvarnarpillur sem hindra egglos og innihalda eingöngu prógestógen (þ.e. desógestrel).

Vegna aukinnar hættu á bláæðasegareki hjá sjúklingum með mergæxli sem taka pómalídómíð og dexametasón, er inntaka á samsettri getnaðarvarnarpillu ekki ráðlögð (sjá einnig kafla 4.5). Ef sjúklingur notar samsetta getnaðarvarnarpillu ætti sjúklingur að breyta yfir í eina af öruggu aðferðunum sem koma fram hér að ofan. Hættan á bláæðasegareki er til staðar í 4–6 vikur eftir að hætt er að taka inn samsettu getnaðarvarnarpilluna. Hugsanlegt er að dragi úr virkni hormónagetnaðarvarna við samhliða meðferð með dexametasóni (sjá kafla 4.5).

Veflyf og levónorgestrel-lykkjur tengjast aukinni hættu á sýkingu við ísetningu og óreglulegum blæðingum frá legi. Hugleiða ætti fyrirbyggjandi notkun sýklalyfja sérstaklega hjá sjúklingum með daufkyrningafæð.

Ísetning koparlykkju er ekki ráðlögð vegna hugsanlegrar hættu á sýkingu við ísetningu og tap á tíðablóði getur skapað vandamál hjá sjúklingum með alvarlega daufkyrningafæð eða alvarlega blóðflagnafæð.

### Pungunarpróf

Pungunarpróf skulu framkvæmd undir eftirliti læknis skv. viðteknum venjum, með 25 m. a.e./ml lágmarksnámi, hjá konum á barneignaraldri eins og lýst er hér fyrir neðan. Þessar kröfur eru einnig gerðar til kvenna á barneignaraldri sem stunda algjört og langvarandi skírlífi. Æskilegast væri að framkvæma þungunarpróf, gefa út lyfseðil og afhenda lyfið sama daginn. Afhenda skal konum á barneignaraldri pómalídómíð innan 7 daga frá útgáfu lyfseðils.

#### *Áður en byrjað er á meðferð*

Það verður að framkvæma þungunarpróf hjá lækningum, þegar pómalídómíði er ávísað, eða innan við 3 dögum áður en farið er til læknisins, þegar sjúklingurinn hefur verið að nota örugga getnaðarvörn í að minnsta kosti 4 vikur. Prófið verður að tryggja að konan sé ekki þunguð þegar hún hefur meðferð með pómalídómíði.

#### *Eftirfylgni og lok meðferðar*

Pungunarpróf undir eftirliti læknis skal endurtekið á 4 vikna fresti, þar með talið 4 vikur eftir að meðferð lýkur, að frátöldum tilvikum um staðfesta ófrjósemisaðgerð á eggjaleiðurum. Það ætti að framkvæma þessi þungunarpróf á þeim degi sem lyfinu er ávísað eða innan 3 daga fyrir heimsóknina til læknisins.

### Viðbótarvarúðarreglur

Það verður að fyrirskipa sjúklingum að gefa aldrei öðrum lyfið og að afhenda lyfjafræðingi öll ónotuð hylki að meðferð lokinni.

Sjúklingar mega ekki gefa blóð eða sæði meðan á meðferð stendur (þ.m.t. í meðferðarhléi) og í 7 daga eftir að notkun pómalídómíðs er hætt.

### Fræðsluefni og takmarkanir á ávísun og afgreiðslu lyfsins

Til að aðstoða sjúklinga til að forðast að útsetja fóstur fyrir pómalídómíði, mun markaðsleyfishafi útvega fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk til að skerpa á aðvörunum varðandi vansköpunarvaldandi áhrif pómalídómíðs sem búist er við, til að útvega ráðleggingar varðandi getnaðarvarnir áður en meðferð er hafin og til að útvega leiðbeiningar varðandi nauðsyn þungunarprófa. Sá sem ávísar lyfinu verður að veita sjúklingnum nákvæmar upplýsingar um þá hættu sem búist er við á vansköpun og ströng fyrirmæli varðandi getnaðarvarnir eins og mælt er fyrir um í forvarnaráætlun til að koma í veg fyrir þungun og afhenda sjúklingum viðeigandi fræðslubækling fyrir sjúklinga, sjúklingakort og/eða

sambærilegt tæki í samræmi við sjúklingakortakerfi viðkomandi lands. Í samráði við lyfjafirvöld í hverju landi hefur verið komið á stýrðu dreifingarkerfi. Stýrt dreifingarkerfi felur í sér notkun sjúklingakorts og/eða samsvarandi tækis til eftirlits með ávísun og/eða dreifingu og söfnun nákvæmra upplýsinga varðandi ábendingar til þess að fylgjast náið með notkun utan samþykktar ábendinga í hverju landi fyrir sig. Ákjósanlegast er að þungunarpróf, ávísun lyfsins og afgreiðsla fari fram á sama degi. Afgreiðsla pómalídómíðs til kvenna á barneignaraldri skal fara fram innan 7 daga frá ávísun lyfsins og eftir að neikvæð niðurstaða hefur fengist í þungunarprófi undir umsjón heilbrigðisstarfsfólks. Ávísa má lyfinu í að hámarki 4 vikur fyrir konur á barneignaraldri og í að hámarki 12 vikur fyrir alla aðra sjúklinga.

### Blóðsjúkdómafræðilegar aukaverkanir

Daufkyrningafæð var algengasta blóðsjúkdómafræðilega aukaverkunin á stigi 3 eða 4 hjá sjúklingum með mergæxli sem hafði tekið sig upp að nýju/svaraði ekki meðferð, en þar á eftir komu blóðleysi og blóðflagnafæð. Hafa skal eftirlit með sjúklingum vegna hugsanlegra blóðsjúkdómafræðilegra aukaverkana, einkum daufkyrningafæðar. Ráðleggja skal sjúklingum að láta vita tafarlaust ef þeir fá hita. Læknar ættu að hafa eftirlit með sjúklingum með tilliti til einkenna um blæðingar, þ.m.t. blóðnasa, sérstaklega ef lyf sem þekkt er að auka blæðingarhættu eru notuð samhliða (sjá kafla 4.8). Gera skal heildartalningu á blóðkornum við upphaf meðferðar, vikulega fyrstu 8 vikurnar og mánaðarlega eftir það. Ef til vill þarf að aðlaga skammtinn (sjá kafla 4.2). Sjúklingar gætu þurft á stuðningi með blóðafurðum og/eða vaxtarþáttum að halda.

### Segarek

Sjúklingar sem fá pómalídómíð í samsettri meðferð með dexametasóni hafa myndað bláæðasegarek (aðallega segamyndun í djúpbláæðum og lungnasegarek) og slagæðasegarek (hjärtadrep eða heillaslag). Því skal fylgjast vel með sjúklingum með þekkta áhættuþætti segareks – þ.m.t. sögu um segamyndun. Gera skal það sem hægt er til að lágmarka þá áhættuþætti sem unnt er að hafa áhrif á (t.d. reykingar, háan blóðþrýsting og há blóðfitugildi). Sjúklingum og læknum er ráðlagt að fylgjast með einkennum segareks. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknishjálpar ef þeir fá einkenni eins og mæði, verk fyrir brjósti, eða þrota í handlegg eða fótlegg. Meðferð með segavarnarlyfjum, (nema frábending sé við því), er ráðlögð (svo sem asetýlsalisýlsýra, warfarín, heparín eða klópídógrell), sérstaklega hjá sjúklingum sem einnig hafa aðra áhættuþætti segamyndunar. Ákvörðun um fyrirbyggjandi ráðstafanir ætti að taka að undangengnu vandlegu mati á undirliggjandi áhættuþáttum einstakra sjúklinga. Í klínískum rannsóknum fengu sjúklingarnir fyrirbyggjandi meðferð með asetýlsalisýlsýru eða aðra segavarnandi meðferð. Notkun rauðkornavaka hefur í för með sér hættu á segamyndun þ.m.t. segareki. Því ætti að gæta varúðar við notkun rauðkornavaka sem og annarra lyfja sem geta aukið hættu á segareki.

### Úttaugakvillar

Sjúklingar með yfirstandandi  $\geq 2$ . stigs úttaugakvilla voru ekki teknir inn í klínískar rannsóknir á pómalídómíði. Gæta skal viðeigandi varúðar þegar íhugað er að veita slíkum sjúklingum meðferð með pómalídómíði.

### Marktæk truflun á hjartastarfsemi

Sjúklingar með marktæka truflun á hjartastarfsemi (hjärtabilun [NY Heart Association flokkur III eða IV], hjartadrep innan 12 mánaða frá upphafi þátttöku í rannsókn, hvíkula hjartaöng eða hjartaöng sem ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á) voru ekki teknir inn í klínískar rannsóknir á pómalídómíði. Hjartabilunartilvik, þ.m.t. hjartabilun og lungnabjúgur (sjá kafla 4.8) hafa verið tilkynnt, aðallega hjá sjúklingum með undirliggjandi hjartasjúkdóma eða áhættuþætti hjartasjúkdóma. Gæta skal viðeigandi varúðar þegar íhugað er að veita slíkum sjúklingum meðferð með pómalídómíði, þ.m.t. hafa reglulegt eftirlit með hugsanlegum einkennum hjartabilunar.



## Æxlislýsuheilkenni

Þeir sjúklingar sem eru í mestri hættu á að fá æxlislýsuheilkenni eru þeir sjúklingar sem voru með mikla æxlisbyrði fyrir meðferð. Fylgjast skyldi náið með þessum sjúklingum og viðhafa viðeigandi varúðarráðstafanir

## Önnur krabbamein (second primary malignancies)

Greint hefur verið frá öðrum krabbameinum, svo sem húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli, hjá sjúklingum á meðferð með pómalídómíði (sjá kafla 4.8). Læknar skulu meta sjúklinga vandlega fyrir meðferð og meðan á meðferð stendur með stöðluðum aðferðum til skimunar fyrir öðrum krabbameinum og hefja meðferð eins og við á.

## Ofnæmisviðbrögð og alvarleg viðbrögð í húð

Ofnæmisbjúgur og alvarleg ofnæmisviðbrögð í húð hafa verið tilkynnt, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju (TEN) og lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)) við notkun pómalídómíðs (sjá kafla 4.8). Læknar sem ávísar lyfinu þurfa að gera sjúklingum grein fyrir einkennum þessara aukaverkana og ráðleggja þeim að leita tafarlaust læknishjálpar ef þeir fá þessi einkenni. Hætta verður meðferð með pómalídómíði ef um útbrot með flögnun eða blöðrumyndun er að ræða, eða ef grunur leikur á Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplosi húðþekju eða lyfjaútbrotum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum, og ekki skal hefja meðferð að nýju eftir að henni hefur verið hætt af þessum sökum. Sjúklingar með sögu um alvarleg ofnæmisviðbrögð í tengslum við talidómíð eða lenalídómíð voru ekki teknir inn í klínískar rannsóknir. Slíkir sjúklingar geta verið í aukinni hættu á ofnæmisviðbrögðum og ættu ekki að fá pómalídómíð. Íhuga skal að gera hlé á meðferð eða hætta meðferð með pómalídómíði þegar um húðútbrot af gráðu 2-3 er að ræða. Hætta verður meðferð með pómalídómíði til frambúðar ef um er að ræða ofnæmisbjúg.

## Sundl og ringlun

Greint hefur verið frá sundli og ringlunarástandi við notkun pómalídómíðs. Sjúklingar verða að forðast aðstæður þar sem sundl eða ringlun geta verið vandmál og þeir mega ekki taka önnur lyf sem geta valdið sundli eða ringlun, án þess að ráðfæra sig við lækni fyrst.

## Millivefslungnasjúkdómur (e. Interstitial lung disease (ILD))

Millivefslungnasjúkdómur og tilvik sem tengjast honum, þ.m.t. tilvik millivefslungnabólgu, hafa sést í tengslum við pómalídómíð. Ef sjúklingar fá skyndilega óútskýrða versnun á einkennum frá lungum skal meta sjúklingana vandlega með það fyrir augum að útiloka millivefslungnasjúkdóm. Gera skal hlé á gjöf pómalídómíðs meðan rannsókn á þessum einkennum stendur yfir og ef staðfest er að um millivefslungnasjúkdóm er að ræða skal hefja viðeigandi meðferð. Gjöf pómalídómíðs skal einungis hefja að nýju eftir ítarlegt mat á ávinningi og áhættu.

## Lifrarsjúkdómar

Verulega hækkuð gildi alanín amínótransferasa og bílirúbíns hafa sést hjá sjúklingum á meðferð með pómalídómíði (sjá kafla 4.8). Einnig hafa lifrabólguutilfelli komið fyrir, sem leiddu til þess að meðferð með pómalídómíði var hætt. Mælt er með reglulegu eftirliti með lifrarstarfsemi fyrstu 6 mánuði meðferðar með pómalídómíði og síðan eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til.

## Sýkingar

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um endurvirkjun lifrabólgu B hjá sjúklingum á meðferð með pómalídómíði ásamt dexametasóni, sem hafa áður sýkst af lifrabólgu B veirunni (HBV). Í sumum þessara tilvika hefur þetta þróast yfir í bráða lifrabilun sem leitt hefur til þess að meðferð með pómalídómíði hefur verið hætt. Greina skal hvort lifrabólgu B veira sé til staðar áður en

meðferð með pómalídómíði er hafin. Hjá sjúklingum sem greinast jákvæðir fyrir lifrabólgu B veirusýkingu er mælt með ráðgjöf læknis með sérþekkingu á meðferð við lifrabólgu B. Gæta skal varúðar þegar pómalídómíð ásamt dexametasóni er notað hjá sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólgu B veirunni, þ.m.t. sjúklingum sem eru and-HBc jákvæðir en HBsAg neikvæðir. Hafa skal náðið eftirlit með þessum sjúklingum m.t.t. einkenna virkrar lifrabólgu B veirusýkingar, meðan á meðferð stendur.

#### Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Áhrif pómalídómíðs á önnur lyf

Ekki er gert ráð fyrir því að pómalídómíð valdi klínískt mikilvægum lyfjamilliverkunum vegna hamlandi eða örvandi áhrifa á P450 ísóensím eða hamlandi áhrifa á ferjur þegar það er gefið samhliða hvarfefnum þessara ensíma eða ferja. Ekki hefur farið fram klínískt mat á líkum á slíkum milliverkunum, þ.m.t. hugsanlegum áhrifum pómalídómíðs á lyfjahvörf samsettra getnaðarvarnartafna til inntöku (sjá kafla 4.4 Vansköpun).

#### Áhrif annarra lyfja á pómalídómíð

Pómalídómíð umbrotnar að hluta til fyrir tilstilli CYP1A2 og CYP3A4/5. Það er einnig hvarfefni P-glykópróteina. Samtímis gjöf pómalídómíðs og hins öfluga CYP3A4/5 og P-gp hemils ketókónazólis eða hins öfluga CYP3A4/5-vaka karbamazepíns hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir pómalídómíði. Samtímis gjöf hins öfluga CYP1A2-hemils flúvoxamíns og pómalídómíðs ásamt ketókónazóli jók meðalútsetningu fyrir pómalídómíði um 107% með 90% öryggisbili [91% til 124%] samanborið við pómalídómíð ásamt ketókónazóli. Í annarri rannsókn sem gerð var til að meta þátt CYP1A2-hemils eins sér í breytingum á umbrotum kom í ljós að samtímis gjöf flúvoxamíns eins sér og pómalídómíðs jók meðalútsetningu fyrir pómalídómíði um 125% með 90% öryggisbili [98% til 157%] samanborið við pómalídómíð eitt sér. Séu öflugir hemlar á CYP1A2 (t.d. cíprófloxasín, enoxasín og flúvoxamín) gefnir samtímis pómalídómíði skal minnka skammtinn af pómalídómíði um 50%.

#### Dexametasón

Samtímis gjöf fleiri en eins skammts af allt upp í 4 mg pómalídómíðs og 20 mg til 40 mg dexametasóns (veikur til miðlungsöflugur vaki CYP ensíma, þ.m.t. CYP3A) hjá sjúklingum með mergæxli hafði engin áhrif á lyfjahvörf pómalídómíðs samanborið við þegar pómalídómíð var gefið eitt og sér.

Áhrif dexametasóns á warfarín eru óþekkt. Það er ráðlegt að fylgjast náði með þéttni warfaríns meðan á meðferð stendur.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir fyrir karla og konur

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn. Ef kona verður þunguð meðan á meðferð með pómalídómíði stendur, verður að hætta meðferð og vísa sjúklinginum til læknis sem er sérfræðingur í eða með reynslu í vanskapanafraeðum, í mat og ráðgjöf. Ef kvenkyns maki karlmanns sem tekur pómalídómíð verður þungaður er mælt með að vísa makanum til læknis sem er sérfræðingur í eða með reynslu í vanskapanafraeðum, í mat og ráðgjöf. Pómalídómíð er til staðar í sæði hjá mönnum. Til öryggis verða allir karlkynssjúklingar sem taka pómalídómíð að nota smokka meðan á meðferð stendur, meðan hlé er gert á skömmtun og í 7 daga eftir að meðferð lýkur ef maki þeirra er barnshafandi eða á barneignaraldri og notar engar getnaðarvarnir (sjá kafla 4.3 og 4.4).

## Meðganga

Búist er við vansköpunaráhrifum af völdum pómalíðómíðs hjá mönnum. Ekki má nota pómalíðómíð á meðgöngu eða hjá konum á barneignaraldri nema þegar öllum skilyrðum um að koma í veg fyrir þungun er fullnægt, sjá kafla 4.3 og kafla 4.4.

## Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort pómalíðómíð skilst út í brjóstamjólk. Pómalíðómíð fannst í mjólk hjá mjólkandi rottum eftir að móðurinni var gefið lyfið. Vegna hugsanlegra aukaverkana pómalíðómíðs á ungbörn sem eru á brjósti, þarf að veða og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta meðferð með lyfinu.

## Frjósemi

Pómalíðómíð reyndist hafa neikvæð áhrif á frjósemi og vera vansköpunarvaldur hjá dýrum. Pómalíðómíð barst gegnum fylgju og fannst í blóði fósturs eftir að lyfið var gefið þunguðum kaninum. Sjá kafla 5.3.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Pómalíðómíð hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Greint hefur verið frá þreytu, lækkuðu meðvitundarstigi, ringlun og sundli við notkun pómalíðómíðs. Ef sjúklingar verða fyrir þessum áhrifum skal gefa þeim fyrirmæli um að þeir skuli ekki aka bifreiðum, nota vélar eða vinna hættuleg verkefni meðan þeir eru á meðferð með pómalíðómíði.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi notkunar lyfsins

Algengustu aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum hafa verið á blóð- og eitlakerfi, þ.m.t. blóðleysi (45,7%), daufkyrningafæð (45,3%) og blóðflagnafæð (27%); almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað, þ.m.t. þreyta (28,3%), sótthiti (21%) og útlímabjúgur (13%); og sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra, þ.m.t. lungnabólga (10,7%). Aukaverkanir sem fólu í sér úttaugakvilla voru skráðar hjá 12,3% sjúklinga og aukaverkanir sem fólu í sér bláæðasegarek (venous thromboembolism [VTE]) voru skráðar hjá 3,3% sjúklinga. Algengustu aukaverkanir á stigi 3 eða 4 voru í blóð- og eitlakerfi, þ.m.t. daufkyrningafæð (41,7%), blóðleysi (27%) og blóðflagnafæð (20,7%); og sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra, þ.m.t. lungnabólga (9%); og almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað, þ.m.t. þreyta (4,7%), sótthiti (3%) og útlímabjúgur (1,3%). Algengasta alvarlega aukaverkun sem greint var frá var lungnabólga (9,3%). Aðrar alvarlegar aukaverkanir sem greint var frá voru daufkyrningafæð með hita (4%), daufkyrningafæð (2,0%), blóðflagnafæð (1,7%) og bláæðasegarek (1,7%).

Aukaverkanir höfðu tilhneigingu til að koma oftast fyrir í fyrstu tveimur meðferðarlotum á pómalíðómíði.

#### Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pómalíðómíði auk dexametasóns eru skráðar í töflu 1 hér að neðan eftir líffærakerfum og tíðni fyrir allar aukaverkanir og fyrir aukaverkanir á stigi 3 eða 4.

Tíðni aukaverkana er samkvæmt því sem greint var frá í arminum með pómalíðómíði ásamt dexametasóni í rannsókn CC-4047-MM-003 (n=302) og samkvæmt upplýsingum eftir að lyfið kom á markað. Innan flokka líffærakerfa og tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tíðni er skilgreind í samræmi við núverandi leiðbeiningar sem: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ).

**Tafla 1. Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pómalídómíði auk dexametasóns**

Flokkun eftir líffærum/Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3.-4. stigi/Tíðni
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	<p><u>Mjög algengar</u> Lungnabólga (bakteríu-, veiru- og sveppasýkingar, þ.m.t. tækifærissýkingar)</p> <p><u>Algengar</u> Sýklasótt vegna daufkyrningafæðar, berkjulungnabólga, berkjubólga, sýking í öndunarvegi, sýking í efri öndunarvegi, nefkoksbólga, ristill (herpes zoster)</p> <p><u>Tíðni ekki þekkt</u> Endurvirkjun lifrabólgu B</p>	<p><u>Algengar</u> Sýklasótt vegna daufkyrningafæðar, lungnabólga (bakteríu-, veiru- og sveppasýkingar, þ.m.t. tækifærissýkingar), berkjulungnabólga, sýking í öndunarvegi, sýking í efri öndunarvegi</p> <p><u>Sjaldgæfar</u> Berkjubólga, ristill (herpes zoster)</p> <p><u>Tíðni ekki þekkt</u> Endurvirkjun lifrabólgu B</p>
<b>Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blóðrur og separ)</b>	<u>Sjaldgæfar</u> Grunnfrumukrabbamein í húð, flöguþekjukrabbamein í húð	<u>Sjaldgæfar</u> Grunnfrumukrabbamein í húð, flöguþekjukrabbamein í húð
<b>Blóð og eitlar</b>	<p><u>Mjög algengar</u> Daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, fækkun hvítfrumna, blóðleysi</p> <p><u>Algengar</u> Daufkyrningafæð með hitam blóðfrumnafæð*</p>	<p><u>Mjög algengar</u> Daufkyrningafæð, blóðflagnafæð. blóðleysi</p> <p><u>Algengar</u> Daufkyrningafæð með hita, fækkun hvítfrumna, blóðfrumnafæð*</p>
<b>Ónæmiskerfi</b>	<u>Algengar</u> Ofnæmisbjúgur*, ofsakláði*	<u>Sjaldgæfar</u> Ofnæmisbjúgur*, ofsakláði*
<b>Efnaskipti og næring</b>	<p><u>Mjög algengar</u> Minnkuð matarlyst</p> <p><u>Algengar</u> Blóðkalíumhækkun, blóðnatríumlækkun, þvagsýrudreyri*</p> <p><u>Sjaldgæfar</u> Æxlislýsuheilkenni*</p>	<p><u>Algengar</u> Blóðkalíumhækkun, blóðnatríumlækkun, þvagsýrudreyri*</p> <p><u>Sjaldgæfar</u> Minnkuð matarlyst, æxlislýsuheilkenni*</p>
<b>Geðræn vandamál</b>	<u>Algengar</u> Ringlunarástand	<u>Algengar</u> Ringlunarástand
<b>Taugakerfi</b>	<p><u>Algengar</u> Meðvitundarskerðing, útlægir skyntaugakvillar, sundl, skjálfti, blæðing innan höfuðkúpu*</p> <p><u>Sjaldgæfar</u> Heilaslag*</p>	<p><u>Algengar</u> Meðvitundarskerðing</p> <p><u>Sjaldgæfar</u> Útlægir skyntaugakvillar, sundl, skjálfti, heilaslag*, blæðing innan höfuðkúpu*</p>
<b>Eyru og völundarhús</b>	<u>Algengar</u>	<u>Algengar</u>

Flokkun eftir líffærum/Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3.-4. stigi/Tíðni
	Svimi	Svimi
<b>Hjarta</b>	<u>Algengar</u> Hjartabilun*, gáttatif*, hjartadrep*	<u>Algengar</u> Hjartabilun*, gáttatif*  <u>Sjaldgæfar</u> Hjartadrep*
<b>Æðar</b>	<u>Algengar</u> Segamyndun í djúplægum bláæðum	<u>Sjaldgæfar</u> Segamyndun í djúplægum bláæðum
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	<u>Mjög algengar</u> Mæði, hósti  <u>Algengar</u> Blóðsegarek til lungna, blóðnasir*, millivefslungnasjúkdómur*	<u>Algengar</u> Mæði  <u>Sjaldgæfar</u> Blóðsegarek til lungna, hósti, blóðnasir*, millivefslungnasjúkdómur*
<b>Meltingarfæri</b>	<u>Mjög algengar</u> Niðurgangur Ógleði, hægðatregða  <u>Algengar</u> Uppköst, blæðing í meltingarvegi	<u>Algengar</u> Niðurgangur Uppköst, hægðatregða  <u>Sjaldgæfar</u> Ógleði, blæðing í meltingarvegi
<b>Lifur og gall</b>	<u>Sjaldgæfar</u> Gallrauðadreyri, lifrabólga*	<u>Sjaldgæfar</u> Gallrauðadreyri
<b>Húð og undirhúð</b>	<u>Algengar</u> Útbrot, kláði  <u>Tíðni ekki þekkt</u> Lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum* Eitrunardreplos húðþekju* Stevens-Johnson heilkenni*	<u>Algengar</u> Útbrot  <u>Tíðni ekki þekkt</u> Lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum* Eitrunardreplos húðþekju* Stevens-Johnson heilkenni*
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	<u>Mjög algengar</u> Beinverkir, vöðvakippir	<u>Algengar</u> Beinverkir  <u>Sjaldgæfar</u> Vöðvakippir
<b>Nýru og þvaggfæri</b>	<u>Algengar</u> Nýrnabilun, þvaggteppa	<u>Algengar</u> Nýrnabilun  <u>Sjaldgæfar</u> Þvaggteppa
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	<u>Algengar</u> Verkur í grindarholi	<u>Algengar</u> Verkur í grindarholi
<b>Almennar aukaverkanir og</b>	<u>Mjög algengar</u> Þreyta, sótthiti, útlímabjúgur	<u>Algengar</u> Þreyta, sótthiti, útlímabjúgur

Flokkun eftir líffærum/Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3.-4. stigi/Tíðni
<b>aukaverkanir á íkomustað</b>		
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	<u>Algengar</u> Fækkun daufkyrninga, fækkun hvíttra blóðkorna, fækkun blóðflagna, aukning alanín amínótransferasa, aukning þvagsýru í blóði*	<u>Algengar</u> Fækkun daufkyrninga, fækkun hvíttra blóðkorna, fækkun blóðflagna, aukning alanín amínótransferasa  <u>Sjaldgæfar</u> Aukning þvagsýru í blóði*

\* Greining samkvæmt upplýsingum fengnum eftir að lyfið kom á markað, tíðni byggð á upplýsingum úr klínískum rannsóknum.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Vansköpunarvaldandi áhrif*

Pómalídómíð er byggingarlega skylt talídómíði. Talídómíð er virkt efni sem vitað er að veldur vansköpun hjá mönnum og alvarlegum lífshættulegum fæðingargöllum. Í rannsóknum hefur komið fram að pómalídómíð er vansköpunarvaldur hjá bæði rottum og kaninum þegar það er gefið á tímabili líffæramyndunar (sjá kafla 4.6 og 5.3). Ef pómalídómíð er tekið á meðgöngu má búast við vanskapandi áhrifum þess á menn (sjá kafla 4.4).

#### *Daufkyrningafæð og blóðflagnafæð*

Daufkyrningafæð kom fram hjá 45,3% sjúklinga sem fengu pómalídómíð auk lágs skammts af dexametasóni (Pom + LS-Dex), og hjá 19,5% sjúklinga sem fengu háan skammt af dexametasóni (HS-Dex). Daufkyrningafæð var á stigi 3 eða 4 hjá 41,7% sjúklinga sem fengu Pom + LS-Dex, samanborið við 14,8% þeirra sem fengu HS-Dex. Hjá sjúklingum sem fengu Pom + LS-Dex var daufkyrningafæð sjaldan alvarleg (2,0% sjúklinga), leiddi ekki til þess að meðferð var hætt og tengdist meðferðarhléi hjá 21,0% sjúklinga og skammtaminnkun hjá 7,7% sjúklinga.

Daufkyrningafæð með hita kom fram hjá 6,7% sjúklinga sem fengu Pom + LS-Dex, en ekki hjá neinum sjúklingum sem fengu HS-Dex. Greint var frá því að allar þessar aukaverkanir væru á stigi 3 eða 4. Greint var frá að daufkyrningafæð með hita væri alvarleg hjá 4,0% sjúklinga. Daufkyrningafæð með hita var tengd hléi á töku lyfsins hjá 3,7% sjúklinga, og minnkuðum skammti hjá 1,3% sjúklinga, en ekki neinum tilvikum þar sem meðferð var hætt.

Blóðflagnafæð kom fram hjá 27,0% sjúklinga sem fengu Pom + LS-Dex, og 26,8% sjúklinga sem fengu HS-Dex. Blóðflagnafæð var á stigi 3 eða 4 hjá 20,7% sjúklinga sem fengu Pom + LS-Dex og hjá 24,2% þeirra sem fengu HS-Dex. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Pom + LS-Dex var blóðflagnafæð alvarleg hjá 1,7% sjúklinga, leiddi til skammtaminnkunar hjá 6,3% sjúklinga, hlés á töku lyfsins hjá 8% sjúklinga og þess að meðferð var hætt hjá 0,7% sjúklinga (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### *Sýking*

Sýkingar voru algengustu eiturrifin sem voru ekki blóðsjúkdómafræðileg; sýking kom fyrir hjá 55,0% sjúklinga sem fengu Pom + LS-Dex, og 48,3% sjúklinga sem fengu HS-Dex. Um helmingur þessara sýkinga voru á stigi 3 eða 4; 24,0% sjúklinga sem fengu meðferð með Pom + LS-Dex og 22,8% sjúklinga sem fengu HS-Dex.

Hjá sjúklingum sem fengu Pom + LS-Dex voru lungnabólga og sýkingar í efri öndunarvegi algengustu sýkingarnar sem greint var frá (hjá 10,7% og 9,3% sjúklinga, talið upp í sömu röð); 24,3% sýkinga sem greint var frá voru alvarlegar og lífshættulegar sýkingar (stig 5) sem komu fyrir hjá 2,7% sjúklinga í meðferð. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Pom + LS-Dex leiddu sýkingar til þess að meðferð var hætt hjá 2,0% sjúklinga, gert var hlé á töku lyfsins hjá 14,3% sjúklinga og skammtur minnkaður hjá 1,3% sjúklinga.

### *Segarek*

Bláæðasegarek kom fyrir hjá 3,3% sjúklinga sem fengu Pom + LS-Dex og 2,0% sjúklinga sem fengu HS-Dex. Aukaverkanir á stigi 3 eða 4 komu fyrir hjá 1,3 % sjúklinga sem fengu Pom + LS-Dex en ekki hjá neinum sjúklingum sem fengu HS-Dex. Hjá sjúklingum sem fengu Pom + LS-Dex var greint frá alvarlegu segareki í bláæðum hjá 1,7% sjúklinga, ekki var greint frá neinum banvænum aukaverkunum í klínískum rannsóknum og segarek í bláæðum varð ekki til þess að meðferð væri hætt.

Fyrirbyggjandi meðferð með acetylsalisýlsýru (og öðrum segavarnarlyfjum hjá sjúklingum sem taldir voru í mikilli áhættu) var ófrávikjanleg regla fyrir alla sjúklinga í klínískum rannsóknum. Meðferð með segavarnarlyfi (nema frábending sé gegn því) er ráðlögð (sjá kafla 4.4).

### *Úttaugakvillar*

Sjúklingar með yfirstandandi úttaugakvilla  $\geq$ stigi 2 voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Úttaugakvilli, aðallega á stigi 1 eða 2, kom fram hjá 12,3% sjúklinga sem fengu Pom + LS-Dex og 10,7% sjúklinga sem fengu HS-Dex. Aukaverkanir á stigi 3 eða 4 komu fyrir hjá 1,0 % sjúklinga sem fengu Pom + LS-Dex og 1,3% sjúklinga sem fengu HS-Dex. Hjá sjúklingum sem fengu Pom + LS-Dex hópnun var ekki greint frá neinum alvarlegum aukaverkunum tengdum úttaugakvilla í klínískum rannsóknum, en úttaugakvillar leiddu til þess að 0,3% sjúklinga hættu meðferð (sjá kafla 4.4).

Miðgildi tímalengdar fram að upphafi úttaugakvilla var 2,1 vika, á bilinu 0,1 til 48,3 vikur. Miðgildi tímalengdar fram að upphafi úttaugakvilla var lægra hjá sjúklingum sem fengu HS-Dex en hjá þeim sem fengu Pom + LS-Dex (1,3 vikur samanborið við 2,1 viku).

Miðgildi tímalengdar fram að því að úttaugakvilli gekk til baka var 22,4 vikur hjá sjúklingum sem fengu Pom + LS-Dex og 13,6 vikur hjá sjúklingum sem fengu HS-Dex. Neðri mörk 95% CI voru 5,3 vikur hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Pom + LS-Dex og 2,0 vikur hjá sjúklingum sem fengu HS-Dex.

### *Blæðingar*

Tilkynnt hefur verið um blæðingarsjúkdóma í tengslum við pómalídómíð, sérstaklega hjá sjúklingum með áhættuþætti svo sem samhliða notkun lyfja sem auka blæðingartilhneigingu. Blæðingartilvik hafa m.a. verið blóðnasir, blæðing innan höfuðkúpu og blæðing í meltingarvegi.

### *Ofnæmisviðbrögð og alvarleg húðviðbrögð*

Greint hefur verið frá ofsabjúgi og alvarlegum húðviðbrögðum, þ. á m. Stevens-Johnson heilkenni, drepi í húðþekju (toxic epidermal necrolysis (TEN)) og lyfjaútbrotum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)) við notkun pómalídómíðs. Sjúklingar sem hafa fyrri sögu um alvarleg útbrot í tengslum við lenalídómíð eða talidómíð eiga ekki að fá pómalídómíð (sjá kafla 4.4).

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtnun**

Pómalídómíð skammtar allt að 50 mg sem stakur skammtur hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, og sem 10 mg endurteknir skammtar einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum með mergæxli, hafa verið rannsakaðir án þess að greint hafi verið frá alvarlegum aukaverkunum sem tengjast ofskömmtnun. Í rannsóknum kom í ljós að pómalídómíð var fjarlægð með blóðskilun.

Mælt er með stuðningsmeðferð ef ofskömmtnun á sér stað.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, önnur ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AX06.

#### Verkunarháttur

Pómalídómíð hefur beina æxlisdrepani verkun gegn mergæxli, ónæmis mótandi verkun og hamlandi áhrif á stuðning uppistöðufrumna fyrir frumvöxt mergæxlis. Nánar tiltekið hamlar pómalídómíð fjölgun og orsakar stýrðan frumudauða blóðmyndandi æxlisfrumna. Auk þess hamlar pómalídómíð fjölgun lenalídómíð-þolinnna frumulína mergæxlis og samverkar með dexametasóni í bæði lenalídómíð-næmum og lenalídómíð-þolnum frumulínum til að framkalla stýrðan frumudauða í æxlinu. Pómalídómíð styrkir frumumiðlað ónæmi með T-frumum og náttúrulegum drápsfrumum (NK) og hamlar framleiðslu á bólgvaldandi frumuboðefnum (t.d. TNF- $\alpha$  og IL-6) einkjörnunga. Pómalídómíð hindrar einnig æðamyndun með því að hamla flutningi og viðloðun innanþekjufrumna.

#### Verkun og öryggi

Verkun og öryggi pómalídómíðs samhliða dexametasóni voru metin í III. stigs fjölsetra, slembaðri, opinni rannsókn (CC-4047-MM-003), þar sem pómalídómíð ásamt lágum skammti af dexametasóni (Pom+LS-Dex) var borið saman við stóran skammt af dexametasóni eingöngu (HS-Dex) hjá fullorðnum sjúklingum sem höfðu þegar verið meðhöndlaðir vegna mergæxlis sem hafði tekið sig upp að nýju og svaraði ekki meðferð, og höfðu farið í a.m.k. tvær meðferðir, þ.m.t. með bæði lenalídómíði og bortezómíbi, og sjúkdómurinn hafði versnað hjá í síðustu meðferð. Alls 455 sjúklingar voru skráðir í rannsóknina: 302 í Pom+LS-Dex hlutann og 153 í HS-Dex hlutann. Flestir sjúklinganna voru karlkyns (59%) og hvítir (79%); aldursmiðgildi heildarþýðis var 64 ár (lágmm., hámm.: 35, 87 ár).

Sjúklingar í Pom+LS-Dex hópnnum fengu 4 mg af pómalídómíði til inntöku á dögum 1 til 21 í hverri 28 daga meðferðarlotu. Lyfjagjöf LS-Dex (40 mg) fór fram einu sinni á sólarhring á dögum 1, 8, 15 og 22 í 28 daga lotu. HS-Dex hópurinn fékk dexametasón (40 mg) einu sinni á sólarhring á dögum 1 til og með 4, 9 til og með 12 og 17 til og með 20 í 28 daga lotu. Sjúklingar sem voru >75 ára byrjuðu meðferðina á 20 mg af dexametasóni. Meðferðin hélt áfram þar til sjúkdómurinn versnaði hjá viðkomandi sjúklingi.

Meginendapunktur verkunar var lifun án sjúkdómsversnunar (e. progression-free survival eða PFS) samkvæmt viðmiðum IMWG (International Myeloma Working Group). Fyrir þýðið samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) var miðgildi PFS-tíma samkvæmt skoðun IRAC (Independent Review Adjudication Committee) á grundvelli IMWG-viðmiða 15,7 vikur (95% CI: 13,0; 20,1) í Pom + LS-Dex hluta rannsóknarinnar; áætluð 26 vikna tíðni lifunar án meintilvika (e. event-free survival eða EFS) var 35,99% ( $\pm 3,46\%$ ). Í HS-Dex hluta rannsóknarinnar var miðgildi PFS-tíma 8,0 vikur (95% CI: 7,0; 9,0); áætluð 26-vikna tíðni lifunar án meintilvika var 12,15% ( $\pm 3,63\%$ ).

PFS var metin hjá ýmsum undirhópum sem skipta máli: út frá kyni, kynþætti, ECOG-færni, lagskiptingarþáttum (aldri, sjúkdómsþýði, fyrri meðferð við mergæxli [2, >2]), völdum breytum varðandi spár um batahorfur (magni beta-2 míkroglóbúlíns við upphaf rannsóknar, magni albúmíns við upphaf rannsóknar, skertri nýrnastarfsemi við upphaf rannsóknar og frumuerfðafræðilegri áhættu) og útsetningu fyrir meðferð við mergæxli og hvort þeir höfðu svarað fyrri meðferð við mergæxli. Óháð því hvaða undirhópur var metinn var PFS almennt í samræmi við niðurstöður fyrir þýðið samkvæmt meðferðaráætlun hjá báðum meðferðarhópum.

Samantekt um PFS er að finna í töflu 2 fyrir þýðið samkvæmt meðferðaráætlun (ITT). Kaplan-Meier kúrfu fyrir PFS þýðis samkvæmt meðferðaráætlun er að finna á mynd 1.



**Tafla 2. Tími lifunar án sjúkdómsversnunar (PFS) skv. IRAC-skoðun á grundvelli IMWG-viðmiða (lagskipt log rank próf) (þýði skv. meðferðaráætlun)**

	<b>Pom+LS-Dex (N=302)</b>	<b>HS-Dex (N=153)</b>
Lifun án versnunar sjúkdóms (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Skert (e. censored), n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Versnaði/Lést, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Tími lifunar án sjúkdómsversnunar (vikur)		
Miðgildi <sup>a</sup>	15,7	8,0
Tvíhliða 95% CI <sup>b</sup>	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Áhættuhlutfall (Pom+LS-Dex:HS-Dex) 2-hliða 95% CI <sup>c</sup>	0,45 [0,35; 0,59]	
Log rank próf, tvíhliða P-gildi <sup>d</sup>	<0,001	

Ath.: CI=öryggisbil; IRAC=Independent Review Adjudication Committee; NE=Ekki hægt að áætla.

<sup>a</sup> Miðgildið byggir á Kaplan-Meier mati.

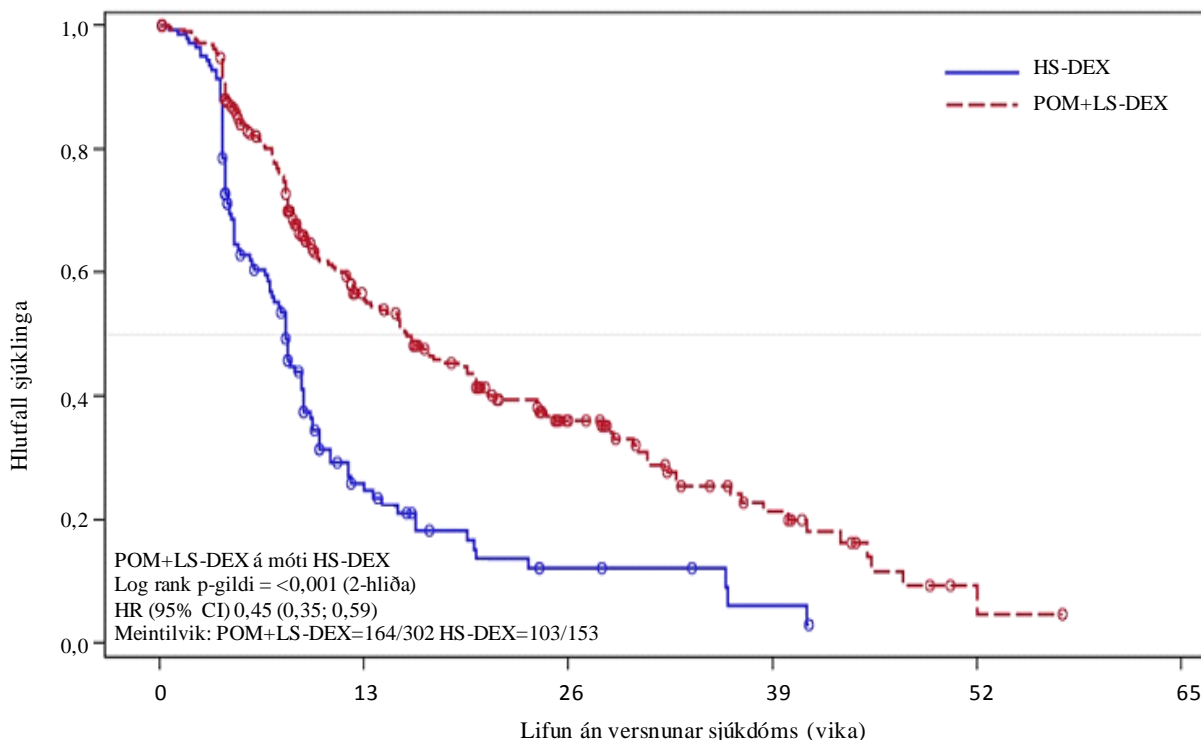
<sup>b</sup> 95% öryggisbil fyrir miðgildi tíma lifunar án sjúkdómsversnunar.

<sup>c</sup> Grundvallast á Cox-líkaninu um áhættuhlutfall, til samanburðar á áhættuþáttum sem tengjast meðferðarhópum, lagskipt eftir aldri ( $\leq 75$  á móti  $>75$ ), sjúkdómsþýði (svarar hvorki lenalídómíð né bortezómíð, á móti því að svara báðum virku efnunum), og fjöldi fyrri meðferða við mergæxli (=2 á móti >2).

<sup>d</sup> P-gildið byggist á lagskiptu log-rank prófi með sömu lagskiptingarpáttum og í ofangreindu Cox-líkani.

Lokunartími gagna: 7. sept. 2012

**Mynd 1. Tími lifunar án versnunar sjúkdóms (PFS) skv. IRAC-skoðun á svörun á grundvelli IMWG-viðmiða (lagskipt log rank próf) (þýði skv. meðferðaráætlun)**



Lokunartími gagna: 7. sept. 2012

Heildarlifun var lykilaukaendapunktur rannsóknarinnar. Alls 226 (74,8%) af Pom + LS-Dex sjúklingum og 95 (62,1%) af HS-Dex sjúklingum voru á lífi á lokadagsetningunni (7. sept. 2012). Miðgildi heildarlifunar úr Kaplan-Meier matinu hefur ekki náðst fyrir Pom + LS-Dex, en áætlað er að það verði a.m.k. 48 vikur, sem eru lægri mörk 95% CI. Miðgildi heildarlifunar fyrir HS-Dex hlutann var 34 vikur (95% CI: 23,4; 39,9). Tíðni 1 árs lifunar án meintilviks var 52,6% ( $\pm 5,72\%$ ) fyrir Pom +

LS-Dex hópinn og 28,4% ( $\pm 7,51\%$ ) fyrir HS-Dex hópinn. Munurinn á heildarlifun milli meðferðarhópanna tveggja var tölfræðilega marktækur ( $p < 0,001$ ).

Samantekt um heildarlifun er að finna í töflu 3 fyrir þýðið samkvæmt meðferðaráætlun (ITT). Kaplan-Meier kúrfu fyrir heildarlifun þýðis samkvæmt meðferðaráætlun er að finna á mynd 2.

Á grundvelli niðurstaðna um bæði PFS- og heildarlifunarendapunktinn mælti gagnaeftirlitsnefnd sem stofnuð var vegna rannsóknarinnar með því að lokið yrði við rannsóknina og að sjúklingar í HS-Dex hlutanum yrðu fluttir yfir í Pom + LS-Dex hlutann.

**Tafla 3. Heildarlifun: Þýði skv. meðferðaráætlun**

	Tölfræði	Pom+LS-Dex (N=302)	HS-Dex (N=153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Skert (e. censored)	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Létust	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Lifunartími (vikur)	Miðgildi <sup>a</sup>	NE	34,0
	Tvíhliða 95% CI <sup>b</sup>	[48,1, NE]	[23,4; 39,9]
Áhættuhlutfall (Pom+LS-Dex:HS-Dex) [Tvíhliða 95% CI <sup>c</sup> ]		0,53[0,37; 0,74]	
Log rank próf, tvíhliða P-gildi <sup>d</sup>		<0,001	

Ath.: CI=öryggisbil. NE=Ekki hægt að áætla.

<sup>a</sup> Miðgildið byggir á Kaplan-Meier mati.

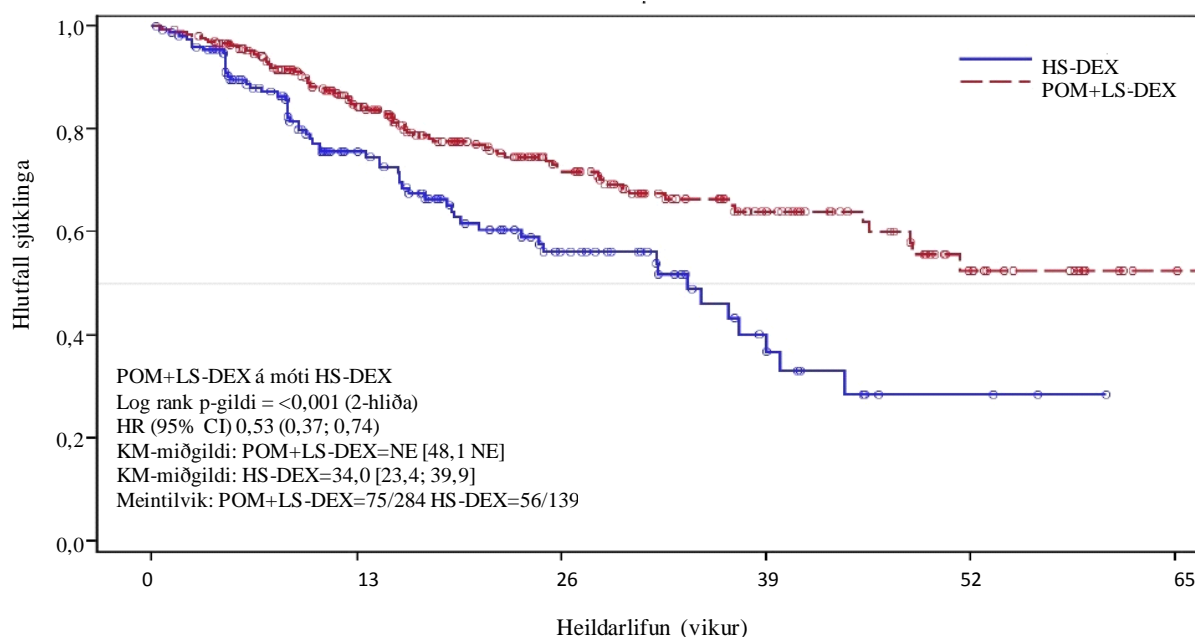
<sup>b</sup> 95% öryggisbil fyrir miðgildi heildarlifunar.

<sup>c</sup> Á grundvelli Cox-líkansins um áhættuhlutfall, til samanburðar á áhættuþáttum sem tengjast meðferðarhópum.

<sup>d</sup> P-gildið grundvallast á ólagskiptu log-rank prófi.

Lokunartími gagna: 7. sept. 2012

**Mynd 2. Kaplan-Meier kúrfu fyrir heildarlifun (þýði skv. meðferðaráætlun)**



Lokunardagur: 7. sept. 2012

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á pómalídómíði hjá öllum undirhópum barna við mergæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásog

Pómalídómíð frásogast með hámarksþéttni í plasma ( $C_{max}$ ) eftir 2 til 3 klst. og a.m.k. 73% frásogast eftir að stakur skammtur til inntöku er gefinn. Heildarútsetning (AUC) fyrir pómalídómíði eykst nánast línulega og í réttu hlutfalli við skammtinn. Eftir endurtekna skammta er uppsöfnunarhlutfall pómalídómíðs 27 til 31% á AUC.

Sé lyfið gefið samhliða fitu- og hitaeyningaríkri máltíð hægir það á frásogshraða og lækkar meðalgildi  $C_{max}$  í plasma um u.þ.b. 27%, en hefur mjög lítil áhrif á heildarfrásog með 8% lækkun á meðalgildi AUC. Því má gefa pómalídómíð án tillits til fæðuinntöku.

### Dreifing

Sýndardreifingarrúmmál (e. apparent volume of distribution eða  $Vd/F$ ) pómalídómíðs er á milli 62 og 138 lítrar við stöðugt ástand. Pómalídómíð dreifist í sæði heilbrigðra manna við u.þ.b. 67% plasmáþéttni 4 klst. eftir að lyfið er gefið (u.þ.b.  $T_{max}$ ) þegar 2 mg hafa verið gefin einu sinni á dag í 4 daga. *In vitro* binding pómalídómíð handhverfa við prótein í plasma manna er á milli 12% og 44% og ekki háð þéttni.

### Umbrot

Pómalídómíð var helsti þátturinn í blóðrásinni (e. circulating component) (u.þ.b. 70% af geislavirkni í plasma) *in vivo* hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu stakan skammt til inntöku af [ $^{14}C$ ]-pómalídómíði (2 mg). Engin umbrotsefni voru til staðar við þéttni sem var >10% af upprunalega lyfinu eða af heildargeislavirkni í plasma.

Helstu umbrotaleiðir geislavirkni sem skilst út eru hýdroxýlering með síðari bindingu við glúkúrónsýru eða vatnsrof. *In vitro* reyndust CYP1A2 og CYP3A4 vera helstu ensímín sem koma að hýdroxýleringu pómalídómíðs fyrir tilstilli CYP, auk smávægilegs framlags frá CYP2C19 og CYP2D6. Pómalídómíð er einnig hvarfefni P-glykópróteins *in vitro*. Samtímis gjöf pómalídómíðs og hins öflugra CYP3A4/5 og P-gp hemils ketókónazóls eða hins öflugra CYP3A4/5-vaka karbamazepíns hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir pómalídómíði. Samtímis gjöf hins öflugra CYP1A2-hemils flúvoxamíns og pómalídómíðs ásamt ketókónazóli jók meðalútsetningu fyrir pómalídómíði um 107% með 90% öryggisbili [91% til 124%] samanborið við pómalídómíð ásamt ketókónazóli. Í annarri rannsókn sem gerð var til að meta þátt CYP1A2 hemils eins sér í breytingum á umbrotum kom í ljós að samtímis gjöf flúvoxamíns eins sér og pómalídómíðs jók meðalútsetningu fyrir pómalídómíði um 125% með 90% öryggisbili [98% til 157%] samanborið við pómalídómíð eitt sér. Séu öflugir hemlar á CYP1A2 (t.d. cíprófloxacín, enoxasín og flúvoxamín) gefnir samtímis pómalídómíði skal minnka skammtinn af pómalídómíði um 50%. Þegar pómalídómíð var gefið reykingafólki, en þekkt er að tóbaksreykingar virkja CYP1A2 ísóensímið, hafði það engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir pómalídómíði samanborið við þá útsetningu fyrir pómalídómíði sem sést hjá þeim sem ekki reykja.

Á grundvelli *in vitro* gagna er pómalídómíð hvorki hemill né hvati cýtókróms P-450 ísóensíma og ekki hemill á neina af þeim lyfjaferjum sem rannsakaðar voru. Ekki er gert ráð fyrir klínískt mikilvægum milliverkunum lyfja þegar pómalídómíð er gefið samhliða hvarfefnum þessara ferla.

## Brotthvarf

Miðgildi helmingunartíma brotthvarfs pómálídomíðs úr plasma er u.þ.b. 9,5 klst. hjá heilbrigðum einstaklingum og u.þ.b. 7,5 klst. hjá sjúklingum með mergæxli. Heildarúthreinsun pómálídomíðs úr líkama (CL/F) er að meðaltali um 7-10 lítrar/klst.

Eftir gjöf staks skammts til inntöku af [<sup>14</sup>C]-pómálídomíði (2 mg) hjá heilbrigðum einstaklingum skildist u.þ.b. 73% af geislavirka skammtinum út með þvagi og 15% með saur, en u.þ.b. 2% og 8% af skömmtuðu geislakolefni skildist út sem pómálídomíð í þvagi og saur.

Pómálídomíð umbrotnar mikið áður en útskilnaður á sér stað, en umbrotsefnin skiljast aðallega út með þvagi. Þrjú helstu umbrotsefnin í þvagi (sem myndast við vatnsrof eða hýdroxýleringu með síðari bindingu við glúkúrónsýru) nema u.þ.b. 23%, 17% og 12%, í þeirri röð, af skammtinum í þvagi.

CYP-háð umbrotsefni nema um 43% af heildargeislavirkni sem skilst út, en vatnsrofsumbrotsefni sem eru ekki háð CYP nema 25%, og útskilnaður óbreytt pómálídomíðs nam 10% (2% í þvagi og 8% í saur).

## Lyfjahvarfafraeðileg þýðisgreining (PK)

Samkvæmt lyfjahvarfafraeðilegri þýðisgreiningu, með notkun tveggja hólfra líkans, höfðu heilbrigðir einstaklingar og sjúklingar með mergæxli sambærilega úthreinsun (CL/F) og dreifingarrúmmál miðhólfs (V<sub>2</sub>/F). Í útlægum vefjum var pómálídomíð fremur tekið upp af æxlum þannig að úthreinsun í útlæga vefi (apparent peripheral distribution clearance) (Q/F) var 3,7-falt hærri og dreifingarrúmmál í útlægum vefjum (V<sub>3</sub>/F) 8-falt herra en hjá heilbrigðum einstaklingum.

## Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun pómálídomíðs hjá börnum eða unglingum (<18 ára).

## Aldraðir

Við þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með mergæxli sáust engin marktæk áhrif aldurs (19-83 ár) á úthreinsun eftir inntöku pómálídomíðs. Í klínískum rannsóknum var engar skammtaaðlögunar þörf hjá öldruðum (>65 ára) sjúklingum sem voru útsettir fyrir pómálídomíði (sjá kafla 4.2).

## Skert nýrnastarfsemi

Samanburður á lyfjahvörfum hópa sýndi að lyfjahvarfabreytur pómálídomíðs voru sambærilegar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (samkvæmt kreatínínúthreinsun eða áætluðum gaukulsúnarhraða [eGFR]) og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $\geq 60$  ml/mín.). Meðalgildi útsetningar fyrir pómálídomíði miðað við eðlilegt AUC var 98,2% með 90% öryggisbili [77,4% til 120,6%] hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (eGFR  $\geq 30$  til  $\leq 45$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Meðalgildi útsetningar fyrir pómálídomíði miðað við eðlilegt AUC var 100,2% með 90% öryggisbili [79,7% til 127,0%] hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi sem ekki þurftu blóðskilun (kreatínínúthreinsun <30 eða eGFR <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Meðalgildi útsetningar fyrir pómálídomíði miðað við eðlilegt AUC jókst um 35,8% með 90% öryggisbili [7,5% til 70,0%] hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi sem þurftu blóðskilun (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín. sem þarfnaðist blóðskilunar) samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Meðalbreyting á útsetningu fyrir pómálídomíði er ekki af þeirri stærðargráðu að aðlaga þurfi skammta í neinum þessara hópa sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi.

## Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (skilgreind samkvæmt Child-Pugh skilyrðum) varð væg breyting á lyfjahvarfabreytum samanborið við heilbrigða einstaklinga. Meðalútsetning fyrir pómalídómíði jókst um 51% með 90% öryggisbili [9% til 110%] hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Meðalútsetning fyrir pómalídómíði jókst um 58% með 90% öryggisbili [13% til 119%] hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Meðalútsetning fyrir pómalídómíði jókst um 72% með 90% öryggisbili [24% til 138%] hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Meðalaukning á útsetningu fyrir pómalídómíði hjá hverjum og einum þessara hópa með skerta lifrarstarfsemi er ekki af þeirri stærðargráðu að þörf sé á aðlögun á tímasetningum eða skömmtum (sjá kafla 4.2).

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

#### Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna gjöf

Hjá rottum þoldist langvarandi gjöf á pómalídómíði á skömmtunum 50, 250 og 1000 mg/kg/sólarhring í 6 mánuði vel. Engar eiturverkanir komu fram við allt að 1000 mg/kg/sólarhring (175-falt útsetningarhlutfall miðað við 4 mg klínískan skammt).

Hjá smáöpum var pómalídómíð metið í rannsóknum með endurtekinni gjöf í allt að 9 mánuði. Í þessum rannsóknum reyndust aparnir næmari fyrir áhrifum pómalídómíðs en rottur. Helstu eiturverkanir sem komu fram hjá smáöpum tengdust blóðmyndunar-/átfrumnakerfunum. Í 9 mánaða rannsókninni á smáöpum á skömmtunum 0,05, 0,1 og 1 mg/kg/sólarhring kom fram sjúkdómsástand og snemmbær líknardauði hjá 6 dýrum á skammtinum 1 mg/kg/sólarhring og var það rakið til ónæmisbælandi áhrifa (klasakokkasýkingar, fækkunar eitilfrumna í útlægu blóði, langvinnrar bólgu í ristli, vefjarýrnunar í eitlum og fækkunar frumna í beinmerg) við mikla útsetningu fyrir pómalídómíði (15-falt útsetningarhlutfall miðað við 4 mg klínískan skammt). Þessi ónæmisbælandi áhrif leiddu til snemmbærs líknardauða 4 smáapa vegna slæms heilsufars (vatnskenndra hægða, lysterleysis, minnkaðrar fæðuinntöku og þyngdartaps); vefjameinafræðilegt mat á þessum dýrum leiddi í ljós langvinna bólgu í ristli og totuvísun (e. villous atrophy) í smáþörmum. Klasakokkasýking kom fram hjá 4 smáöpum; 3 af þessum dýrum svöruðu sýklalyfjameðferð og 1 drapst án meðferðar. Auk þess leiddu niðurstöður, sem voru í samræmi við brátt kynningahvítblæði til líknardráps 1 smáapa; klínískar athuganir og klínísk meingerð og/eða beinmergsbreytingar sem komu fram hjá dýrinu voru í samræmi við ónæmisbælingu. Smávægileg eða væg gallrásafjölgun (e. bile duct proliferation) með tengdri aukningu á ALP og GGT kom einnig fram við 1 mg/kg/sólarhring. Mat á dýrum sem náðu bata benti til þess að allar meðferðartengdar verkanir væru afturkræfar eftir að 8 vikur voru liðnar frá því að meðferð var hætt, að undanskilinni fjölgun gallrása í lifur hjá 1 dýri í hópnem sem var gefið 1 mg/kg/sólarhring. Gildið fyrir mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif (e. No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)) var 0,1 mg/kg/sólarhring (0,5-falt útsetningarhlutfall miðað við 4 mg klínískan skammt).

#### Eiturverkanir á erfðaeftni/krabbameinsvaldandi áhrif

Pómalídómíð hafði ekki stökkbreytandi áhrif í stökkbreytingarprófunum á bakteríum og spendýrum og framkallaði ekki litningafrávik í eitilfrumum í útlægu blóði manna né smákjarnamyndun í fjöllum rauðkornum í beinmerg rottna sem var gefið allt að 2000 mg/kg/sólarhring. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki farið fram.

#### Frjósemi og þroski fósturvísa snemma á meðgöngu

Í rannsókn á frjósemi og þroska fósturvísa snemma á meðgöngu í rottum var pómalídómíð gefið karl- og kvendýrum í skömmtunum 25, 250 og 1000 mg/kg/sólarhring. Legskoðun á 13. degi meðgöngu sýndi lækun meðalfjölda lífvænlegra fósturvísa og aukningu fangláts eftir hreiðrun (e. post-implantation loss) við alla skammta. Því var NOAEL gildið fyrir þessi áhrif sem komu fram <25 mg/kg/sólarhring (AUC<sub>24h</sub> var 39960 ng•klst./ml (nanógrömm•klukkustund/millilítra) við þennan

lægsta skammt sem prófaður var, og útsetningarhlutfallið var 99-falt miðað við 4 mg klínískan skammt). Þegar karldýr í meðferð í þessari rannsókn voru þöruð við kvendýr sem voru ekki í meðferð mældust allar legbreitur sambærilegar við breytur hjá samanburðardýrum. Á grundvelli þessara niðurstaðna voru áhrifin sem komu fram rakin til meðferðar kvendýra.

### Þroski fósturvísa og fóstura

Í rannsóknum hefur komið fram að pómalídómíð er vansköpunarvaldur hjá bæði rottum og kaninum þegar það er gefið á tímabili líffæramyndunar. Í rannsókninni á eiturverkunum á þroska rottufósturvísa og -fóstura komu fram vanskapanir í formi þvagblöðruleysis, skjaldkirtilsleysis og samruna og misgengis hluta lenda- og brjóstþryggs (mið- og/eða liðboga) við alla skammta (25, 250 og 1000 mg/kg/sólarhring).

Ekki komu fram neinar eiturverkanir á mæður í þessari rannsókn. Því var gildið fyrir mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) á mæður 1000 mg/kg/sólarhring, og NOAEL fyrir eiturverkanir á þroska <25 mg/kg/sólarhring (AUC<sub>24h</sub> var 34340 ng•klst./ml á 17. degi meðgöngu við þennan lægsta skammt sem var prófaður, og útsetningarhlutfallið var 85-falt miðað við 4 mg klínískan skammt). Í kaninum leiddu skammtar af pómalídómíði á bilinu 10 til 250 mg/kg til vanskapana fósturvísa/fóstura. Aukin hjartafrábrigði komu fram við alla skammta, með marktækum aukningum við 250 mg/kg/sólarhring. Við 100 og 250 mg/kg/sólarhring jukust fanglát eftir hreiðrun lítilla og líkamsþyngd fóstura minnkaði lítillega. Við 250 mg/kg/sólarhring fólu fósturskemmdir í sér útlímafrábrigði (krepptir og/eða snúnir fram- og/eða afturlimir, lausir eða engir fingur/tær) og tengdar beinagrindarvanskapanir (skortur á beinmyndun í miðhandarbeini, misgengi kjúku og miðhandarbeins, fingur/tá vantar, skortur á beinmyndun í kjúku, og stuttur, óbeinmyndaður eða boginn sköflungur); miðlungi mikil útvíkkun hliðlægs heilahols; óeðlileg staðsetning hægri neðanviðbeinsslagæðar; miðlungnablað vantar; lágsett nýra; breytt lögun lifrar; engin eða of lítil beinmyndun í mjaðmagrind; hækkað meðaltal umframrifja og lækkað meðaltal beinmyndaðra ristarbeina. Lítilsháttar minnkun á líkamsþyngdaraukningu mæðra, marktæk lækun þríglýseríða og marktækt minni heildarþyngd og hlutfallsleg þyngd milta komu fram við 100 og 250 mg/kg/sólarhring. Gildið fyrir mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) á mæður var 10 mg/kg/sólarhring, og NOAEL fyrir þroska var <10 mg/kg/sólarhring (AUC<sub>24h</sub> var 418 ng•klst./ml á 19. degi meðgöngu við þennan lægsta skammt sem var prófaður, sem var svipað og við 4 mg klínískan skammt).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Innihald hylkis

Mannitól (E421)  
Sterkja, forhleypt  
Natríumsterýlfúmerat

#### Hylkisskel

*Innovid 1 mg hörð hylki*

Gelatín  
Títantvíoxíð (E171)  
Indígotín (E132)  
Gult járnnoxíð (E172)  
Hvítt og svart blek

*Innovid 2 mg hörð hylki*

Gelatín  
Títantvíoxíð (E171)  
Indígotín (E132)

Gult járnoxíð (E172)  
Erýtrósín (E172)  
Hvítt blek

*Imnovid 3 mg hörð hylki*

Gelatín  
Títantvíoxíð (E171)  
Indígotín (E132)  
Gult járnoxíð (E172)  
Hvítt blek

*Imnovid 4 mg hörð hylki*

Gelatín  
Títantvíoxíð (E171)  
Indígotín (E132)  
Skærblár FCF (E133)  
Hvítt blek

### Prentblek

*Imnovid 1 mg hörð hylki*

Hvítt blek  
Gljálakk  
Títantvíoxíð (E171)  
Símetikón  
Própýlenglýkól (E1520)  
Ammóníumhýdroxíð (E527)

*Svart blek*

Gljálakk  
Svart járnoxíð (E172)  
Própýlenglýkól (E1520)  
Ammóníumhýdroxíð (E527)

*Imnovid 2 mg hörð hylki, Imnovid 3 mg hörð hylki, Imnovid 4 mg hörð hylki*

Hvítt blek  
Gljálakk  
Títantvíoxíð (E171)  
Símetikón  
Própýlenglýkól (E1520)  
Ammóníumhýdroxíð (E527)

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

4 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Hylkjunum er pakkað í pólývínýlklóríð- (PVC)/ pólýklórtríflúoretýlen- (PCTFE) þynnupakkningar með álpynnu sem hylkjunum er ýtt gegnum.

Pakkning með 21 hylki.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Hvorki má opna né mylja hylkin. Komist pómaldómíð duft í snertingu við húð skal þvo húðina tafarlaust og vandlega með sápu og vatni. Komist pómaldómíð í snertingu við slímhúð skal skola vandlega með vatni.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Afhendið lyfjafræðingi öll ónotuð lyf í lok meðferðar.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Imnovid 1 mg hörð hylki

EU/1/13/850/001

Imnovid 2 mg hörð hylki

EU/1/13/850/002

Imnovid 3 mg hörð hylki

EU/1/13/850/003

Imnovid 4 mg hörð hylki

EU/1/13/850/004

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 05. ágúst 2013  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11/07/2018

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (www.lyfjastofnun).



## VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

1. MLH á að samþykkja nákvæma útfærslu á stýrðu dreifingarkerfi í samráði við viðeigandi yfirvöld og verður að koma slíkri áætlun í framkvæmd í hverju landi til að tryggja eftirfarandi:
  - Áður en lyfið er sett á markað eiga allir læknafræðingarnir sem áætlað er að muni ávísa pómalíðómíði og allir lyfjafræðingarnir, sem hugsanlega munu afhenda pómalíðómíð, að fá sent bréf til heilbrigðisstarfsfólks eins og lýst er hér á eftir:
  - Áður en lyfinu er ávísað (og þar sem við á, og samkvæmt samkomulagi við viðeigandi yfirvöld, fyrir afhendingu) fær allt heilbrigðisstarfsfólk sem áætlað er að muni ávísa (og afhenda) pómalíðómíð, pakka með upplýsingum fyrir lækna sem inniheldur eftirfarandi gögn:
    - Pakka með fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk
    - Bæklinga með fræðsluefni fyrir sjúklinga
    - Sjúklingakort
    - Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC), fylgiseðil og áletranir.
2. MLH á að koma á getnaðarvarnaráætlun (pregnancy prevention programme (PPP)) í hverju aðildarlandi. Reglur varðandi getnaðarvarnaráætlunina skulu vera samþykktar af viðeigandi yfirvöldum í hverju aðildarlandi og settar fram fyrir markaðssetningu lyfsins.
3. MLH og yfirvöld í viðkomandi löndum skulu komast að samkomulagi um endanlegan texta bréfs til heilbrigðisstarfsfólks og innihald pakka með upplýsingum fyrir lækna og tryggja að upplýsingarnar innihaldi þau meginatriði sem lýst er hér á eftir.
4. MLH skal samþykkja útfærslu á kerfi fyrir sjúklingakort í hverju aðildarlandi.

### **Lykilatriði sem þurfa að koma fram**

#### **Bréf til heilbrigðisstarfsfólks (fyrir markaðssetningu)**

Í bréfi til heilbrigðisstarfsfólks eiga upplýsingar að koma fram í tveimur hlutum:

- Megintexti sem hefur verið samþykktur af sérfræðinefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP).
- Sérstakar kröfur samkvæmt samkomulagi við viðeigandi yfirvöld í hverju landi varðandi eftirfarandi:
  - Dreifingu lyfsins
  - Áætlun um hvernig tryggja megi að allar viðeigandi ráðstafanir hafi verið gerðar fyrir afhendingu pómalíðómíðs.

#### **Pakki með fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk**

Pakki með fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk á að innihalda eftirfarandi atriði:

- Stutta kynningu á pómalíðómíði og samþykktum ábendingum þess
- Hámarks-gildistíma lyfseðils
  - 4 vikur fyrir konur á barneignaraldri
  - 12 vikur fyrir karlmenn og konur sem eru ekki á barneignaraldri
- Þörf á að koma í veg fyrir útsetningu fósturs vegna vansköpunaráhrifa af pómalíðómíði hjá dýrum og þeirra vansköpunaráhrifa sem búist er við af pómalíðómíði hjá mönnum
- Skyldur heilbrigðisstarfsmanna í tengslum við ávísun pómalíðómíðs
  - Þörf á að veita sjúklingum ítarleg ráð og ráðleggingar
  - Að sjúklingar ættu að vera færir um að uppfylla kröfur um örugga notkun pómalíðómíðs
  - Þörf á að afhenda sjúklingum viðeigandi bækling með fræðsluefni og sjúklingakorti

- Ráð varðandi öryggi sem varða alla sjúklinga
  - Lýsingu og meðferð hvað varðar blóðflagnafæð, þar með talin nýgengi í klínískum rannsóknum
  - Lýsing og meðferð hvað varðar hjartabilun
  - Förgun ónotaðra lyfja
  - Sérstakt fyrirkomulag varðandi afhendingu pómalídómíðs samkvæmt lyfseðli í hverju landi
- Lýsingu á Getnaðarvarnaráætlun og flokkun sjúklinga eftir kyni og barneignarmöguleikum
  - Flæðiskema til að koma í gagnið Getnaðarvarnaráætlun
  - Skilgreiningu á konum á barneignaraldri og þeim aðgerðum sem læknir á að grípa til ef um vafa er að ræða
- Ráð varðandi öryggi fyrir konur á barneignaraldri
  - Þörf á að koma í veg fyrir útsetningu fósturs
  - Lýsing á getnaðarvarnaráætlun (reglum varðandi getnaðarvarnir)
  - Þörf á notkun örugggra getnaðarvarna (jafnvel þó konan hafi ekki blæðingar) og skilgreining á öruggum getnaðarvörnum
    - Fyrirkomulag varðandi þungunarpróf
    - Ráð varðandi hentug próf
    - Áður en meðferð hefst
    - Meðan á meðferð stendur, byggt á getnaðarvarnaraðferð
    - Eftir að meðferð lýkur
  - Þörf á að hætta notkun pómalídómíðs tafarlaust ef grunur leikur á þungun
  - Þörf á að láta lækinn sem hefur umsjón með meðferð vita tafarlaust ef grunur leikur á þungun
- Ráð varðandi öryggi fyrir karlmenn
  - Þörf á að koma í veg fyrir útsetningu fósturs
  - Þörf á að nota smokka ef maki er þunguð kona eða kona á barneignaraldri sem notar enga getnaðarvörn (jafnvel þó karlmaðurinn hafi gengist undir ófrjósemisaðgerð)
    - Meðan á meðferð með pómalídómíði stendur
    - Í eina viku eftir að síðasti skammturinn er tekinn
  - Að hann eigi ekki að gefa sæði eða sæðisfrumur meðan á meðferð stendur (þar með talið meðan á meðferðarhléi stendur) og í 7 daga eftir að meðferð með pómalídómíði er hætt.
  - Að ef maki verður þunguð meðan hann tekur pómalídómíð eða stuttu eftir að hann hættir töku pómalídómíðs ætti hann að láta lækinn sem hefur umsjón með meðferð vita tafarlaust
- Kröfur ef þungun verður
  - Leiðbeiningar um að hætta notkun pómalídómíðs tafarlaust ef grunur leikur á þungun hjá kvenkyns sjúklingum
  - Þörf á að vísa sjúklingi til læknis sem er sérfræðingur í eða með reynslu í vanskapanafraeðum og greiningu þeirra í mat og ráðgjöf
  - Upplýsingar um staðbundinn tengilið er tekur við tilkynningum ef grunur leikur á þungun.
  - Eyðublað til að tilkynna þunganir
- Staðfestingareyðublað fyrir sjúklinga til að tryggja að sjúklingar fái viðeigandi ráðleggingar varðandi meðferð, getnaðarvarnir og hvernig koma eigi í veg fyrir þungun á viðeigandi hátt eftir kynferði og barneignarmöguleikum þeirra.
- Eyðublöð til að tilkynna aukaverkanir

### Bæklingar með fræðsluefni fyrir sjúklinga

Bæklingar með fræðsluefni fyrir sjúklinga ættu að vera af 3 gerðum:

- Bæklingur fyrir kvenkyns sjúklinga á barneignaraldri og maka þeirra
- Bæklingur fyrir kvenkyns sjúklinga sem ekki eru á barneignaraldri
- Bæklingur fyrir karlkyns sjúklinga

Allir bæklingar fyrir sjúklinga ættu að innihalda eftirfarandi atriði:

- Að pómalídómíð er vansköpunarvaldur hjá dýrum og búist er við að það sé vansköpunarvaldur hjá mönnum
- Að pómalídómíð getur valdið blóðflagnafæð og að þörf er á reglulegum blóðrannsóknum
- Lýsing á sjúklingakorti og nauðsyn þess
- Förgun lyfs sem ekki er lengur þörf fyrir
- Leiðbeiningar fyrir sjúklinga, umönnunaraðila og fjölskyldumeðlimi um meðhöndlun pómalídómíðs
- Landsbundið fyrirkomulag varðandi afgreiðslu pómalídómíðs gegn lyfseðli eða annað sérstakt viðeigandi fyrirkomulag
- Að sjúklingurinn ætti ekki að láta neinn annan fá pómalídómíð
- Að sjúklingur megi ekki gefa blóð meðan á meðferð stendur (þar með talið meðan á meðferðarhléi stendur) og í 7 daga eftir að meðferð með pómalídómíði er hætt.
- Að sjúklingur ætti að láta lækinn vita ef aukaverkanir koma fram.

Eftirfarandi upplýsingar ættu einnig að koma fram í viðeigandi bæklingi:

#### Bæklingur fyrir kvenkyns sjúklinga á barneignaraldri

- Þörf á að koma í veg fyrir útsetningu fósturs
- Lýsing á getnaðarvarnaráætlun
- Þörf á öruggum getnaðarvörnum og skilgreining á öruggum getnaðarvörnum
- Fyrirkomulag varðandi þungunarpróf
  - Áður en meðferð hefst
  - Meðan á meðferð stendur (þ.m.t. meðan á meðferðarhléi stendur), á 4 vikna fresti nema um sé að ræða staðfesta ófrjósemisaðgerð á eggjaleiðurum
  - Eftir að meðferð lýkur
- Þörf á að hætta notkun pómalídómíð tafarlaust ef grunur leikur á þungun
- Þörf á að láta lækinn tafarlaust vita ef grunur leikur á þungun

#### Bæklingur fyrir karlkyns sjúklinga

- Þörf á að koma í veg fyrir útsetningu fósturs
- Þörf á að nota smokka ef maki er þunguð kona eða kona á barneignaraldri sem notar enga getnaðarvörn (jafnvel þó karlmaðurinn hafi gengist undir ófrjósemisaðgerð)
  - Meðan á meðferð með pómalídómíði stendur (þ.m.t. meðan á meðferðarhléi stendur)
  - Í 7 daga eftir að síðasti skammturinn er tekinn
- Að ef maki verður þunguð ætti að láta lækinn sem hefur umsjón með meðferð vita tafarlaust
- Að hann eigi ekki að gefa sæði eða sæðisfrumur meðan á meðferð stendur (þar með talið meðan á meðferðarhléi stendur) og í 7 daga eftir að meðferð með pómalídómíði er hætt.

#### Sjúklingakort

Sjúklingakort á að innihalda eftirfarandi atriði:

- Staðfestingu á að viðeigandi ráðleggingar hafi verið gefnar
- Upplýsingar um barneignarmöguleika
- Dagsetningar og niðurstöður þungunarprófa

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

<b>Lýsing</b>	<b>Tímamörk</b>
Halda skrá, án íhlutunar, eftir útgáfu markaðsleyfis, yfir sjúklinga sem fá meðferð með pómalídómíði vegna mergæxlis sem hefur tekið sig upp að nýju og svarar ekki meðferð, til þess að hafa eftirlit með tíðni aukaverkana af lyfinu við raunverulega notkun og einnig til þess að hafa eftirlit með því að reglum Celgene um getnaðarvarnaráætlun (PPP) sé komið á framfæri og að þeim sé fylgt, og að stýrt dreifingarkerfi sé í samráði við viðeigandi yfirvöld í hverju landi fyrir sig (þ.e. eftirlit með því að gerð sjúklingakorts sé lokið).	Lokaskýrsla um klíníska rannsókn: 31. ágúst 2023

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Imnovid 1 mg hörð hylki  
pómalídómíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 1 mg af pómalídómíði.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

21 hart hylki.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

VARNAÐARORÐ: Hætta á alvarlegum fæðingargöllum. Notið ekki á meðgöngu eða við brjóstgjöf. Fylgja verður skilyrðum um getnaðarvarnir fyrir notkun Innovid.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Ónotuðu lyfi skal skila í apótek.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/13/850/001

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imnovid 1 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUPAKKNING**

**1. HEITI LYFS**

Imnovid 1 mg hörð hylki  
pómaldómíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Celgene Europe B.V.

**3. FYRNINGARDAGSEINING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Imnovid 2 mg hörð hylki  
pómalídómíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 2 mg af pómalídómíði.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

21 hart hylki.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

VARNAÐARORÐ: Hætta á alvarlegum fæðingargöllum. Notið ekki á meðgöngu eða við brjóstgjöf. Fylgja verður skilyrðum um getnaðarvarnir fyrir notkun Innovid.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Ónotuðu lyfi skal skila í apótek.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/13/850/002

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imnovid 2 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUPAKKNING**

**1. HEITI LYFS**

Imnovid 2 mg hörð hylki  
pómaldómíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Celgene Europe B.V.

**3. FYRNINGARDAGSEINING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Imnovid 3 mg hörð hylki  
pómalídómíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 3 mg af pómalídómíði.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

21 hart hylki.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

VARNAÐARORÐ: Hætta á alvarlegum fæðingargöllum. Notið ekki á meðgöngu eða við brjóstgjöf. Fylgja verður skilyrðum um getnaðarvarnir fyrir notkun Innovid.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Ónotuðu lyfi skal skila í apótek.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/13/850/003

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imnovid 3 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUPAKKNING**

**1. HEITI LYFS**

Imnovid 3 mg hörð hylki  
pómaldómíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Celgene Europe B.V.

**3. FYRNINGARDAGSEINING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Imnovid 4 mg hörð hylki  
pómalídómíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 4 mg af pómalídómíði.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

21 hart hylki.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

VARNAÐARORÐ: Hætta á alvarlegum fæðingargöllum. Notið ekki á meðgöngu eða við brjóstgjöf. Fylgja verður skilyrðum um getnaðarvarnir fyrir notkun Innovid.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Ónotuðu lyfi skal skila í apótek.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/13/850/004

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imnovid 4 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUPAKKNING**

**1. HEITI LYFS**

Imnovid 4 mg hörð hylki  
pómaldómíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Celgene Europe B.V.

**3. FYRNINGARDAGSEINING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Imnovid 1 mg hörð hylki  
Imnovid 2 mg hörð hylki  
Imnovid 3 mg hörð hylki  
Imnovid 4 mg hörð hylki  
pómálídómíð

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Búist er við að Imnovid valdi alvarlegum fæðingargöllum og það getur valdið dauða ófædds barns. Ekki taka lyfið ef þú ert þunguð eða getur orðið þunguð. Fylgja verður ráðleggingum um getnaðarvarnir sem eru í þessum fylgiseðli.

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir.
- Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Imnovid og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Imnovid
3. Hvernig nota á Imnovid
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Imnovid
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

## 1. Upplýsingar um Imnovid og við hverju það er notað

### Upplýsingar um Imnovid

Imnovid inniheldur virka efnið „pómálídómíð“. Lyfið er skylt talidómíði og tilheyrir flokki lyfja sem geta haft áhrif á ónæmiskerfið (náttúrulegar varnir líkamans).

### Við hverju Imnovid er notað

Imnovid er notað ásamt öðru lyfi, sem nefnist „dexametasón“ (bólguýðandi lyf) til að meðhöndla fullorðna sjúklinga með krabbamein sem nefnist „mergæxli“. Það er notað hjá þeim sem hafa versnandi mergæxli, þrátt fyrir að hafa fengið að minnsta kosti tvær annars konar meðferðir, þar með talið lyfin lenalídómíð og bortezómíb.

### Hvað er mergæxli?

Mergæxli er tegund krabbameins sem hefur áhrif á ákveðna tegund hvítra blóðkorna (sem nefnast B-eitilfrumur (e. plasma cells)). Þessar frumur fjölga sér stjórnlaust og safnast upp í beinmergnum. Það leiðir til skemmda á beinum og nýrum.

Mergæxli er yfirleitt ekki hægt að lækna. Hins vegar getur meðferð dregið úr einkennum sjúkdómsins, eða eytt þeim tímabundið. Það er kallað „svörun“.

### Verkun Imnovid

Þegar Imnovid er notað ásamt dexametasóni verkar það á mismunandi hátt:

- með því að koma í veg fyrir fjölgun mergæxlisfrumna

- með því að örva ónæmiskerfið til að ráðast á krabbameinsfrumurnar
- með því að koma í veg fyrir myndun blóðæða sem næra krabbameinsfrumurnar.

Þegar Imnovid er notað ásamt dexametasóni getur það komið í veg fyrir að mergæxlið versni:

- Þegar Imnovid var notað ásamt dexametasóni kom það í veg fyrir endurkomu mergæxla í allt að 16 vikur samanborið við 8 vikur hjá þeim sjúklingum sem notuðu aðeins dexametasón.

## 2. Áður en byrjað er að nota Imnovid

### Ekki má nota Imnovid

- ef þú ert þunguð, telur að þú getir verið þunguð eða áformar að verða þunguð – þar sem **búist er við að Imnovid skaði ófætt barn**. (Karlar og konur sem taka lyfið verða að lesa kaflann „Meðganga, getnaðarvarnir og brjóstgjöf – upplýsingar fyrir konur og karla“ hér að neðan).
- ef þú getur orðið þunguð, nema þú farir eftir öllum nauðsynlegum aðgerðum til að koma í veg fyrir þungun (sjá kaflann „Meðganga, getnaðarvarnir og brjóstgjöf – upplýsingar fyrir konur og karla“). Ef þú getur orðið þunguð mun lækningin ganga úr skugga um það við hverja ávísun lyfsins að farið hafi verið eftir öllum nauðsynlegum aðferðum og veitir þér staðfestingu á því.
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir pómalídómíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Leitaðu ráða hjá lækningunni ef þú heldur að þú sért með ofnæmi.

Ef þú ert í vafa um hvort eitthvert af ofangreindum atriðum á við um þig, leitaðu þá til lækisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins áður en þú tekur Imnovid.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækningunni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Imnovid er notað ef:

- þú hefur einhvern tíma fengið blóðtappa. Meðan á meðferð með Imnovid stendur ert þú í aukinni hættu á að fá blóðtappa í bláæðar og slagæðar. Læknirinn gæti ráðlagt þér að vera á viðbótarmeðferð (t.d. warfaríni), eða minnkað skammtinn af Imnovid til þess að minnka líkurnar á að þú fái blóðtappa.
- þú hefur einhvern tíma sýnt ofnæmisviðbrögð svo sem útbrot, kláða, þrota, sundl eða öndunarerfiðleika á meðan þú hefur verið á meðferð með skyldum lyfjum sem nefnast „talídómíð“ eða „lenalídómíð“.
- þú hefur fengið hjartadrep, ert með hjartabilun, öndunarerfiðleika, eða ef þú reykir, hefur háan blóðþrýsting eða há kólesteról-gildi.
- þú hefur mikla æxlisbyrði í líkamanum, þ.m.t. í beinmarg. Það gæti leitt til ástands þar sem æxlin brotna niður og valda óvenjulega miklu magni af efnum í blóðinu sem geta valdið nýrnabilun. Þú gætir einnig fundið fyrir óreglulegum hjartslætti. Þetta ástand nefnist æxlislýsuheilkenni.
- þú hefur eða hefur fengið taugakvilla (taugaskemmdir sem hafa valdið náladofa eða verkjum í höndum eða fótum).
- þú hefur eða hefur einhvern tíma fengið lifrabólgu B sýkingu. Meðferð með Imnovid getur valdið því að lifrabólgu B veiran verður virk á ný hjá sjúklingum sem bera veiruna og það getur leitt til endurtekinnar sýkingar. Læknirinn ætti að athuga hvort þú hefur einhvern tíma fengið lifrabólgu B veirusýkingu.
- þú færð eða hefur áður fengið samsetningu af einhverjum eftirfarandi einkenna: útbrot í andliti eða útbreidd útbrot, rauð húð, hár hiti, flensulík einkenni, stækkaðir eitlar (merki um alvarleg húðviðbrögð sem kallast lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) eða lyfjaofnæmisheilkenni, eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis, TEN) eða Stevens-Johnsons heilkenni. Sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Mikilvægt er að hafa í huga að sjúklingar með mergæxli sem fá meðferð með pómalídómíði geta fengið aðrar tegundir krabbameins, því ætti lækningin að meta ávinning og áhættu vandlega þegar hann ávísar þessu lyfi fyrir þig.

Að lokinni meðferð verður þú að afhenda lyfjafræðingi öll ónotuð hylki.

### **Meðganga, getnaðarvarnir og brjóstgjöf – upplýsingar fyrir konur og karla**

Fylgja verður eftirfarandi atriðum sem lýst er í skilyrðum um getnaðarvarnir fyrir Imnovid. Konur sem taka Imnovid mega ekki verða þunguðar og karlar sem taka Imnovid mega ekki geta barn. Það er vegna þess að búist er við að pómalídómíð skaði ófætt barn. Þú og maki þinn eigið að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með lyfinu stendur.

#### Konur

Ekki taka Imnovid ef þú ert þunguð, telur að þú gætir verið þunguð eða fyrirhugar að verða þunguð. Það er vegna þess að lyfið getur skaðað barnið. Áður en meðferð er hafin verður þú að segja læknum ef þú getur orðið þunguð, þó svo þú teljir það ólíklegt.

Ef þú getur orðið þunguð:

- verður þú að nota örugga getnaðarvörn í 4 vikur fyrir upphaf meðferðar, allan tímann meðan á meðferð stendur og í 4 vikur eftir að meðferð er hætt. Ráðfærðu þig við læknum um hvaða getnaðarvörn hentar þér best.
- mun læknum ganga úr skugga um að þú sért vel upplýst um þær nauðsynlegu varúðarráðstafanir sem verður að gera til að koma í veg fyrir þungun.
- mun læknum sjá til þess að gert sé þungunarpróf fyrir meðferðina, á 4 vikna fresti meðan á meðferð stendur og 4 vikum eftir að meðferð lýkur.

Ef þú verður þunguð þrátt fyrir varúðarráðstafanirnar:

- verður þú að hætta á meðferðinni samstundis og hafa samband við læknum strax.

#### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort Imnovid skilst út í brjóstamjólk. Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ætlar að hafa barn á brjósti. Læknum mun gefa þér ráð um hvort þú eigir að hætta brjóstgjöfinni eða halda henni áfram.

#### Karlar

Imnovid berst í sæði hjá mönnum.

- Ef þú stundar kynlíf með konu sem er þunguð eða getur orðið þunguð verður þú að nota smokka allan tímann meðan á meðferðinni stendur og í 7 daga eftir að meðferðinni lýkur.
- Ef konan verður þunguð á meðan þú ert á meðferð með Imnovid átt þú að hafa samband við læknum án tafar. Konan á líka að hafa samband við sinn lækni án tafar.

Ekki má gefa sæði meðan á meðferð stendur og í 7 daga eftir að meðferð lýkur.

### **Blóðgjafir og blóðrannsóknir**

Ekki má gefa blóð meðan á meðferð stendur og í 7 daga eftir að meðferð lýkur.

Fyrir og meðan á meðferð með Imnovid stendur munt þú fara reglulega í blóðprufur. Það er vegna þess að lyfið getur valdið fækkun þeirra blóðfrumna sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum (hvítu blóðkorna) og fjölda frumna sem taka þátt í að stöðva blæðingar (blóðflagna).

Læknum ætti að biðja þig um að fara í blóðprufu:

- fyrir meðferð
- vikulega fyrstu 8 vikur meðferðar
- að minnsta kosti mánaðarlega eftir það, svo lengi sem þú ert á meðferð með Imnovid.

Samkvæmt niðurstöðum þessara blóðrannsókna gæti læknum breytt skammtinum af Imnovid eða látið þig hætta á meðferð. Læknum gæti einnig breytt skammtinum eða stöðvað meðferðina vegna almenns heilsufars þíns.

### **Börn og unglingar**

Imnovid er ekki ætlað börnum og unglungum yngri en 18 ára.



### **Notkun annarra lyfja samhliða Imnovid**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er vegna þess að Imnovid getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Önnur lyf geta einnig haft áhrif á verkun Imnovid.

Sérstaklega þarftu að láta lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita, áður en þú tekur Imnovid, ef þú tekur einhver eftirtalinna lyfja:

- sum sveppalyf, svo sem ketókonazól
- sum sýklalyf (til dæmis cíprófloxasín og enoxasín)
- ákveðin þunglyndislyf svo sem flúvoxamín.

### **Akstur og notkun véla**

Sumir einstaklingar finna fyrir þreytu, sundli, yfirlíðstilfinningu, rugli eða minni árvekni þegar þeir taka Imnovid. Ef þetta á við um þig áttu ekki að aka eða stjórna tækjum eða vélum.

### **Imnovid inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 g) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Imnovid**

Meðferð með Imnovid skal veitt af lækni með reynslu af meðferð mergæxla.

Imnovid er tekið inn í samsettri meðferð með öðru lyfi sem nefnist dexametasón. Sjá nánari upplýsingar um notkun og verkun dexametasóns í fylgisæðli með því.

Notið lyf alltaf nákvæmlega eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyf skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Imnovid og dexametasón eru tekin í meðferðarlotum.

- Hver lota stendur í 28 daga (4 vikur).

### **Hve mikið á að taka**

#### **Imnovid**

Ráðlagður skammtur af Imnovid er 4 mg á sólarhring. Í hverri 4 vikna lotu er Imnovid tekið einu sinni á dag í 3 vikur og síðan er tekið einnar viku hlé. Nánar tiltekið:

- Á dögum 1 til 21 skaltu taka Imnovid einu sinni á dag.
- Á dögum 22 til 28 skaltu ekki taka Imnovid.

#### **Dexametasón**

Venjulegur upphafsskammtur af dexametasóni er 40 mg á sólarhring. Í hverri 4 vikna lotu er dexametasón eingöngu tekið á fyrsta degi hverrar viku. Nánar tiltekið:

- Á dögum 1, 8, 15 og 22 í hverri lotu skaltu taka skammt af dexametasóni.
- Á dögum 2 til 7, 9 til 14, 16 til 21 og 23 til 28 skaltu ekki taka dexametasón.

#### Aldraðir

Fyrir sjúklinga yfir 75 ára aldri er venjulegur upphafsskammtur dexametasóns minnkaður í 20 mg á dag.

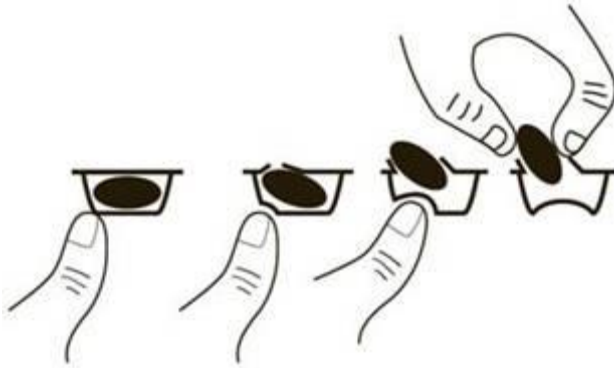
Eftir að hverri lotu er lokið skal hefja þá næstu.

Læknirinn gæti þurft að minnka skammtinn af Imnovid eða dexametasóni eða stöðva meðferðina með tilliti til niðurstaðna úr blóðrannsóknnum, almenns ástands þíns, annarra lyfja sem þú ert að taka (t.d. cíprófloxasín, enoxasín og flúvoxamín) eða ef þú finnur fyrir aukaverkunum (sérstaklega útbrotum eða þrota) af meðferðinni. Ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóma mun læknirinn athuga ástand þitt mjög vandlega á meðan þú ert á meðferð með lyfinu.

### Hvernig og hvenær taka á Imnovid

- Ekki brjóta, opna eða tyggja hylkin. Ef duft úr brotnu Imnovid hylki kemst í snertingu við húð skal þvo húðina vandlega án tafar með vatni og sápu.
- Gleypið hylkin heil, helst með vatni.
- Takið hylkin með eða án fæðu.
- Takið Imnovid á um það bil sama tíma dag hvern.

Þegar hylkið er tekið úr þynnupakkningunni á eingöngu að þrýsta á annan enda hylkisins þegar því er þrýst í gegnum álþynnuna. Ekki skal þrýsta á miðju hylkisins því þá getur hylkið brotnað.



Læknirinn mun veita þér ráðleggingar um það hvernig og hvenær þú átt að taka Imnovid ef þú ert með nýrnasjúkdóm og ert á skilunarmedferð.

### Tímalengd meðferðar með Imnovid

Haltu meðferðarlotunum áfram þar til læknirinn segir þér að hætta því.

### Ef tekinn er stærri skammtur af Imnovid en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af Imnovid en mælt er fyrir um skal hafa samband við lækni eða fara á sjúkrahús án tafar. Hafid umbúðir lyfsins meðferðis.

### Ef gleymist að taka Imnovid

Ef gleymist að taka Imnovid á þeim degi sem á að taka það, skal taka næsta hylki eins og venjulega næsta dag. Ekki á að taka fleiri hylki en venjulega til að bæta upp skammtinn af Imnovid sem gleymdist daginn áður.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### Alvarlegar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

#### Hættu að taka Imnovid og leitaðu til læknis án tafar, ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum – þú gætir þurft bráða læknishjálp

- Hiti, hálssærindi, eða önnur einkenni sýkingar (vegna fækkunar hvítra blóðkorna, sem vinna gegn sýkingum).
- Blæðing eða marblettir án þekktrar orsakar, þ.m.t. blóðnasir og blæðing frá þörmum eða maga (vegna áhrifa á blóðkorn sem nefnast „blóðflögur“).
- Brjóstverkur, eða verkur og þroti í fótlegg, sérstaklega í fótlegg eða kálfa (af völdum blóðtappa).
- Mæði (vegna alvarlegrar lungnasýkingar, bólgu í lungum, hjartabilunar eða blóðtappa).

- Protí í andliti, vörum, tungu og koki, sem getur valdið öndunarerfiðleikum (vegna alvarlegrar tegundar ofnæmisviðbragða sem nefnast ofnæmisbjúgur).

#### **Aðrar sjaldgæfari alvarlegar aukaverkanir**

- Endurtekin lifrabólgu B sýking sem getur valdið gulnun húðar og augna, dökku brúnleitu þvagi, verk hægra megin í kviðarholi, hita og ógleði eða uppköstum. Láttu lækninn strax vita ef þú færð einhver þessara einkenna.
- Ákveðnar tegundir húðkrabbameins (flöguþekjukrabbamein og grunnfrumukrabbamein) sem geta valdið breytingum á útliti húðarinnar eða æxlum í húðinni. Ef þú tekur eftir einhverjum breytingum á húðinni á meðan þú tekur Imnovid skaltu láta lækninn vita eins fljótt og hægt er.

#### **Aðrar aukaverkanir**

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Sýkingar í lungum.
- Fækkun rauðra blóðkorna sem getur valdið blóðleysi sem leiðir til þreytu og máttleysis.
- Lystarleysi.
- Mæði.
- Hægðatregða, niðurgangur eða ógleði.
- Vöðvakippir, beinverkir.
- Protí í líkamanum, þ.m.t. protí í handleggjum og fótleggjum.

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Blæðing innan höfuðkúpu.
- Sýkingar í nefi, ennis- og kinnholum og koki.
- Hraður og óreglulegur hjartsláttur (gáttatif).
- Hjartaáfall (brjóstverkur með leiðni út í handleggi, upp í háls eða kjálka, sviti og mæði, ógleði eða uppköst).
- Ofsakláði.
- Fækkun rauðra og hvítra blóðkorna og blóðflagna á sama tíma (blóðfrumnafæð). Aukin tilhneiging til að fá blæðingar og marbletti. Þreyta, máttleysi og mæði. Einnig eru meiri líkur á sýkingum.
- Sýking í blóði af völdum baktería.
- Mikið magn kalíums í blóði, sem getur valdið óreglulegum hjartslætti.
- Lítið magn natríums í blóði, sem getur valdið þreytu og rugli, vöðvakippum, krömpum (flogum) eða dáí.
- Mikið magn þvagsýru í blóði sem getur valdið ákveðinni gerð af liðagigt sem nefnist þvagsýrugigt.
- Rugl.
- Meðvitundarleysi.
- Dofi, náladofi eða sviðatilfinning í húð, verkir í höndum eða fótum, sundl og skjálfti.
- Tilfinning um að allt hringsnúist, sem veldur því að erfitt er að standa upp og hreyfa sig eðlilega.
- Uppköst.
- Útbrot.
- Kláði í húð.
- Nýrnabilun.
- Þvagteppa.
- Verkur í grindarholi.
- Óeðlileg lifrarpróf.
- Ristill.

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Heilaslag.
- Bólga í lifrinni (lifrabólga) sem getur valdið kláða í húð, gulum lit á húð og á augnhvítum (gulu), ljósum hægðum, dökku þvagi og kviðverkjum.

- Niðurbrot krabbameinsfrumna sem leiðir til losunar eittraðra efnasambanda út í blóðið (æxlislýsuheilkenni). Þetta getur leitt til truflunar á nýrnastarfsemi.

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Útbreidd útbrot, hár líkamshiti, stækkaðir eitlar og einkenni frá öðrum líffærum (lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum, sem einnig er þekkt sem DRESS eða lyfjaofnæmisheilkenni, eitrunardreplos húðþekju eða Stevens-Johnson heilkenni). Hættu að nota pómalídómíð ef þú færð þessi einkenni og hafðu samband við lækinn eða leitaðu læknishjálpar án tafar. Sjá einnig kafla 2.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Imnovid

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki nota Imnovid ef um sýnilegar skemmdir er að ræða eða eitthvað bendir til þess að átt hafi verið við umbúðir lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Imnovid inniheldur

- Virka innihaldsefnið er pómalídómíð.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól (E421), sterkja, forhleypt og natríumsterýlfúmarat.

Imnovid 1 mg hart hylki:

- Hvert hylki inniheldur 1 mg af pómalídómíði.
- Hylkið sjálft inniheldur: gelatín, títantvíoxíð (E171), indígótín (E132), gult járnnoxíð (E172) og hvítt og svart blek.
- Prentblekið inniheldur: gljálakk, títantvíoxíð (E171), símetikón, própýlenglýkól (E1520) og ammóníumhýdroxíð (E527) (hvítt blek) og gljálakk, svart járnnoxíð (E172), própýlenglýkól (E1520) og ammóníumhýdroxíð (E527) (svart blek).

Imnovid 2 mg hart hylki:

- Hvert hylki inniheldur 2 mg af pómalídómíði.
- Hylkið sjálft inniheldur: gelatín, títantvíoxíð (E171), indígótín (E132), gult járnnoxíð (E172), erýtrósín (E127) og hvítt blek.
- Prentblekið inniheldur: hvítt blek - gljálakk, títantvíoxíð (E171), símetikón, própýlenglýkól (E1520) og ammóníumhýdroxíð (E527).

Imnovid 3 mg hart hylki:

- Hvert hylki inniheldur 3 mg af pómalídómíði.
- Hylkið sjálft inniheldur: gelatín, títantvíoxíð (E171), indígótín (E132), gult járnóxíð (E172) og hvítt blek.
- Prentblekið inniheldur: hvítt blek - gljálakk, títantvíoxíð (E171), símetikón, própýlenglýkól (E1520) og ammóníumhýdroxíð (E527).

Imnovid 4 mg hart hylki:

- Hvert hylki inniheldur 4 mg af pómalídómíði.
- Hylkið sjálft inniheldur: gelatín, títantvíoxíð (E171), indígótín (E132), skærblátt FCF (E133), og hvítt blek.
- Prentblekið inniheldur: hvítt blek - gljálakk, títantvíoxíð (E171), símetikón, própýlenglýkól (E1520) og ammóníumhýdroxíð (E527).

### Lýsing á útliti Innovid og þakningastærðir

Imnovid 1 mg hörð hylki: Dökkblátt ógegnsett lok og gulur ógegnssær botn, með áletruninni

„POML 1 mg“.

Imnovid 2 mg hörð hylki: Dökkblátt ógegnsett lok og appelsínugulur ógegnssær botn, með áletruninni

„POML 2 mg“.

Imnovid 3 mg hörð hylki: Dökkblátt ógegnsett lok og grænn ógegnssær botn, með áletruninni

„POML 3 mg“.

Imnovid 4 mg hörð hylki: Dökkblátt ógegnsett lok og blár ógegnssær botn, með áletruninni

„POML 4 mg“.

Hver þakning inniheldur 21 hylki.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar:**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar ([www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is)). Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.