

**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 3, hart gelatínhylki.

### Imnovid 2 mg hörð hylki

Dökkblátt ógegnsætt lok og appelsínugulur ógegnsær botn, með áletruninni „POML 2 mg“ í hvítu bleki, stærð 1, hart gelatínhylki.

### Imnovid 3 mg hörð hylki

Dökkblátt ógegnsætt lok og grænn ógegnsær botn, með áletruninni „POML 3 mg“ í hvítu bleki, stærð 1, hart gelatínhylki.

### Imnovid 4 mg hörð hylki

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

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Imnovid ásamt bortezómíbi og dexametasóni er ætlað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með mergæxli sem hafa þegar fengið að minnsta kosti eina meðferð, þ.m.t. lenalídómíð.

Imnovid ásamt dexametasóni er ætlað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með mergæxli 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.

Skömmtum er haldið óbreyttum eða þeim breytt samkvæmt klínísku mati og rannsóknarniðurstöðum (sjá kafla 4.4).

#### Skammtar

- *Pómalídómíð ásamt bortezómíbi og dexametasóni*

Ráðlagður upphafsskammtur af Imnovid er 4 mg til inntöku einu sinni á dag á dögum 1 til 14 í endurteknum 21 dags lotum.

Pómalídómíð er gefið ásamt bortezómíbi og dexametasóni, eins og sýnt er í töflu 1.

Ráðlagður upphafsskammtur af bortezómíbi er 1,3 mg/m<sup>2</sup> í bláæð eða undir húð einu sinni á dag á þeim dögum sem sýndir eru í töflu 1. Ráðlagður skammtur af dexametasóni er 20 mg til inntöku einu sinni á dag á þeim dögum sem sýndir eru í töflu 1.

Meðferð með pómalídómíði ásamt bortezómíbi og dexametasóni á að gefa þar til sjúkdómurinn ágerist eða þar til óásættanleg eiturhrif koma fyrir.

#### **Tafla 1. Ráðlögð skammtaáætlun fyrir Imnovid ásamt bortezómíbi og dexametasóni**

Lotur 1-8	Dagur (í 21 dags lotu)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pómalídómíð (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezómíb (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	•			•				•			•										
Dexametasón (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									

Lota 9 og áfram	Dagur (í 21 dags lotu)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pómalídómíð (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezómíb (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	•							•													
Dexametasón (20 mg) *	•	•						•	•												

\* Fyrir sjúklinga >75 ára, sjá Sérstakir hópar.

#### Skammtaáætlun eða hlé á töku pómalídómíðs

Til að hefja nýja lotu af pómalídómíði verður daufkyrningafjöldi að vera  $\geq 1 \times 10^9/l$  og blóðflagnafjöldi verður að vera  $\geq 50 \times 10^9/l$ .

Leiðbeiningar um hlé á töku lyfsins eða skammtaminnkun vegna pómalídómíð-tengdra aukaverkana er að finna í töflu 2 og skammtaprep eru skilgreind í töflu 3 hér að neðan:

**Tafla 2. Leiðbeiningar um skammtaaðlögun pómalídómíðs<sup>∞</sup>**

<b>Eiturhrif</b>	<b>Skammtaaðlögun</b>
<p><b>Daufkyrningafæð*</b> ANC** &lt;0,5 x 10<sup>9</sup>/l eða daufkyrningafæð með hita (hiti ≥38,5°C og ANC &lt;1 x 10<sup>9</sup>/l)</p>	Gera hlé á pómalídómíð-meðferð það sem eftir er lotunnar. Fylgja CBC*** vikulega.
ANC fer aftur í ≥1 x 10 <sup>9</sup> /l	Hefja aftur pómalídómíð-meðferð á næsta skammtaprepi fyrir neðan síðasta skammt.
Við hvert fall niður í <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l eftir það	Gera hlé á pómalídómíð-meðferð.
ANC fer aftur í ≥1 x 10 <sup>9</sup> /l	Hefja aftur pómalídómíð-meðferð á næsta skammtaprepi fyrir neðan síðasta skammt.
<p><b>Blóðflagnafæð</b> Fjöldi blóðflagna &lt;25 x 10<sup>9</sup>/l</p>	Gera hlé á pómalídómíð-meðferð það sem eftir er lotunnar. Fylgja CBC*** vikulega.
Fjöldi blóðflagna fer aftur í ≥50 x 10 <sup>9</sup> /l	Hefja aftur pómalídómíð-meðferð á næsta skammtaprepi fyrir neðan síðasta skammt.
Við hvert fall niður í <25 x 10 <sup>9</sup> /l eftir það	Gera hlé á pómalídómíð-meðferð.
Fjöldi blóðflagna fer aftur í ≥50 x 10 <sup>9</sup> /l	Hefja aftur pómalídómíð-meðferð á næsta skammtaprepi fyrir neðan síðasta skammt.
<p><b>Útbrot</b> Útbrot = stig 2-3</p>	Þuga hlé á pómalídómíð-meðferð eða hætta meðferð með pómalídómíði.
Útbrot = stig 4 eða blöðrumyndun (þ.m.t. ofnæmisbjúgur, bráðaofnæmisviðbrögð, útbrot með flögnun eða blöðrum eða ef grunur er um Stevens-Johnson heilkenni (SJS), húðþekjudrepslos (TEN) eða lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS; Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).	Hætta meðferð til frambúðar (sjá kafla 4.4).
<p><b>Annað</b> Aðrar ≥stig 3 pómalídómíð-tengdar aukaverkanir.</p>	Gera hlé á pómalídómíð-meðferð það sem eftir er lotunnar. Hefja meðferð í næstu lotu á næsta skammtaprepi fyrir neðan síðasta skammt (aukaverkun verður að hafa gengið til baka eða lagast í ≤stig 2 áður en meðferð er hafin að nýju).

<sup>∞</sup> Leiðbeiningar um skammta í þessari töflu eiga við um pómalídómíð ásamt bortezómíbi og dexametasóni og um pómalídómíð ásamt dexametasóni.

\* Ef um daufkyrningafæð er að ræða ætti lækurinn að íhuga notkun vaxtarþátta. \*\*ANC– heildarfjöldi daufkyrninga. \*\*\*CBC– heildarblóðtalning.

**Tafla 3. Minnkun skammta pómalídómíðs<sup>oo</sup>**

Skammtaþrep	Skammtur pómalídómíðs til inntöku
Upphafsskammtur	4 mg
Skammtaþrep -1	3 mg
Skammtaþrep -2	2 mg
Skammtaþrep -3	1 mg

<sup>oo</sup>Skammtaminnkun í þessari töflu á við um pómalídómíð ásamt bortezómíbi og dexametasóni og um pómalídómíð ásamt dexametasóni.

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

#### Öflugir CYP1A2 hemlar

Séu öflugir hemlar á CYP1A2 (t.d. cíprófloxasín, enoxasín og flúvoxamín) gefnir samtímis pómalídómíði skal minnka skammtinn af pómalídómíði um 50% (sjá kafla 4.5 og 5.2).

#### Skammtaaðlögun eða hlé á töku bortezómíbs

Læknum er bent á samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bortezómíb varðandi leiðbeiningar um hlé eða minnkun skammta vegna bortezómíb-tengdra aukaverkana.

#### Skammtaaðlögun eða hlé á töku dexametasóns

Leiðbeiningar um hlé eða minnkun skammta af lágskammtameðferð með dexametasóni vegna dexametasón-tengdra aukaverkana er að finna í töflum 4 og 5 hér að neðan. Engu að síður er það læknisins að taka ákvarðanir um hlé á meðferð og um að hefja meðferð að nýju í samræmi við samantekt á eiginleikum lyfs.

**Tafla 4. 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 ≥stig 3	Gerið hlé á meðferð þar til stjórn hefur náðst á einkennum. Bætið við H <sub>2</sub> blokka eða samsvarandi lyfi og hefjið meðferð á næsta skammtaþrepi fyrir neðan síðasta skammt.
Bjúgur ≥stig 3	Notið þvagræsilyf eftir þörfum og minnkið skammtinn um eitt skammtaþrep.
Ringlun eða skapbreytingar ≥stig 2	Gerið hlé á meðferð þar til einkennin hverfa. Hefjið meðferð að nýju á næsta skammtaþrepi fyrir neðan síðasta skammt.
Vöðvamáttleysi ≥stig 2	Gerið hlé á meðferð þar til vöðvamáttleysi er orðið ≤stig 1. Hefjið meðferð að nýju á næsta skammtaþrepi fyrir neðan síðasta skammt.
Of hár blóðsykur ≥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.
Aðrar ≥3. stigs aukaverkanir tengdar dexametasóni	Stöðvið meðferð með dexametasóni þar til aukaverkunin gengur til baka niður í ≤stig 2. Hefjið meðferð að nýju á næsta skammtaþrepi fyrir neðan síðasta skammt.

Ef það tekur lengri tíma en 14 daga fyrir eiturhrif að ganga til baka, á að hefja meðferð að nýju einu skammtaþrepi fyrir neðan síðasta skammt.

**Tafla 5. Minnkun skammta dexametasóns**

Skammtaþrep	≤75 ára	>75 ára
	Skammtur (Lota 1-8: Dagar 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 í 21 dags lotu Lota ≥9: Dagar 1, 2, 8, 9 í 21 dags lotu)	Skammtur (Lota 1-8: Dagar 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 í 21 dags lotu Lota ≥9: Dagar 1, 2, 8, 9 í 21 dags lotu)
Upphafsskammtur	20 mg	10 mg
Skammtaþrep -1	12 mg	6 mg
Skammtaþrep -2	8 mg	4 mg

Stöðva skal meðferð með dexametasóni ef sjúklingurinn þolir ekki 8 mg og er ≤75 ára eða ef hann þolir ekki 4 mg og er >75 ára.

Ef meðferð með einhverju af lyfjunum í meðferðaráætluninni er hætt til frambúðar er það ákvörðun læknisins hvort halda skuli áfram með hin lyfin.

- *Pómalídómíð ásamt dexametasóni*

Ráðlagður upphafsskammtur af Imnovid er 4 mg til inntöku einu sinni á dag á dögum 1 til 21 í hverri 28 daga lotu.

Ráðlagður skammtur af dexametasóni er 40 mg til inntöku einu sinni á dag á dögum 1, 8, 15 og 22 í hverri 28 daga lotu.

Meðferð með pómalídómíði ásamt dexametasóni á að gefa þar til sjúkdómurinn ágerist eða þar til óásættanleg eiturhrif koma fyrir.

*Skammtaaðlögun eða hlé á töku pómalídómíðs*

Leiðbeiningar um hlé eða minnkun skammta af pómalídómíði í tengslum við aukaverkanir er að finna í töflum 2 og 3.

*Skammtaaðlögun eða hlé á töku dexametasóns*

Leiðbeiningar um skammtaaðlögun vegna dexametasón-tengdra aukaverkana er að finna í töflu 4.

Leiðbeiningar um minnkun skammta vegna dexametasón-tengdra aukaverkana er að finna í töflu 6 hér að neðan. Engu að síður er það læknisins að taka ákvarðanir um hlé á meðferð og um að hefja meðferð að nýju í samræmi við samantekt á eiginleikum lyfs.

**Tafla 6. Minnkun skammta dexametasóns**

Skammtaþrep	≤75 ára	>75 ára
	Dagar 1, 8, 15 og 22 í hverri 28 daga lotu	Dagar 1, 8, 15 og 22 í hverri 28 daga lotu
Upphafsskammtur	40 mg	20 mg
Skammtaþrep -1	20 mg	12 mg
Skammtaþrep -2	10 mg	8 mg

Stöðva skal meðferð með dexametasóni ef sjúklingurinn þolir ekki 10 mg og er ≤75 ára eða ef hann þolir ekki 8 mg og er >75 ára.

#### Sérstakir hópar

##### *Aldraðir*

- *Pómalídómíð ásamt bortezómíbi og dexametasóni*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun pómalídómíðs.

Sjá upplýsingar um bortezómíb sem gefið er ásamt Imnovid í hlutaðeigandi núgildandi samantekt á eiginleikum lyfs.

Fyrir sjúklinga >75 ára er upphafsskammtur af dexametasóni:

- Fyrir lotur 1 til 8: 10 mg einu sinni á dag á dögum 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 í hverri 21 dags lotu
- Fyrir lotur 9 og áfram: 10 mg einu sinni á dag á dögum 1, 2, 8 og 9 í hverri 21 dags lotu.

- *Pómalídómíð ásamt dexametasóni*

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 lotu.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Sjúklingar með heildarmagn gallrauða í sermi >1,5 x eðlileg efri mörk voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Skert lifrarstarfsemi hefur minniháttar áhrif á lyfjahvörf pómalídómíðs (sjá kafla 5.2). Ekki er þörf á aðlögun upphafsskammts af pómalídómíði hjá sjúklingum sem eru með skerta lifrarstarfsemi skilgreinda samkvæmt Child-Pugh skilyrðum. Þó skal hafa náð eftirlit með aukaverkunum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og minnka skammt pómalídómíðs eða gera hlé á meðferð ef þörf krefur.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

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

#### *Börn*

Utan samþyktra ábendinga hefur pómalídómíð verið rannsakað hjá börnum á aldrinum 4 til 18 ára með endurtekin eða ágeng heilæxli, en niðurstöður rannsókna leyfðu ekki að dregin væri sú ályktun að ávinningur af slíkri notkun vegi þyngra en áhættan. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2. Notkun á pómalídómíði 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 pómalídómíði 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.

Sjá upplýsingar um önnur lyf sem gefin eru ásamt Imnovid í hlutaðeigandi nógildandi samantekt á eiginleikum lyfs.

### **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.

Sjá upplýsingar um önnur lyf sem gefin eru ásamt Imnovid í hlutaðeigandi nógildandi samantekt á eiginleikum lyfs.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Vansköpun

Pómalíðómíð má ekki taka á meðgöngu þar sem búist er við að það valdi vansköpun. Pómalíðómíð er byggingarlega skylt talíðómíði. Talíðómíð er þekktur vansköpunarvaldur hjá mönnum og veldur alvarlegum lífshættulegum fæðingargöllum. Í rannsóknum hefur komið fram að pómalíðómíð er vansköpunarvaldur hjá bæði rottum og kaninum 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 pómalíðómíð 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 að minnsta kosti 4 vikur áður en meðferð hefst, allan tímann meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 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 hætta er á þungun.
- Hún skilur þörfina á að hefja meðferðina strax og pómalíðómíð hefur verið afhent eftir að neikvætt þungunarpróf hefur verið tekið.
- Hún skilur þörfina fyrir og samþykkir að fara í þungunarpróf á að minnsta kosti 4 vikna fresti nema um sé að ræða staðfesta ófrjósemisaðgerð á eggjaleiðurum.
- Hún staðfestir að hún skilji hættuna og nauðsynlegar varúðarráðstafanir sem tengjast notkun pómalíðómíðs.

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 pómalíðómíð hafa lyfjahvarfafræðilegar upplýsingar sýnt að pómalíðómíð er til staðar í sæði hjá mönnum meðan á meðferð stendur. Til öryggis og með tilliti til sérstakra hópa sem hafa mögulega lengdan brotthvarfstíma svo sem vegna skertrar nýrnastarfsemi, verða karlkynssjúklingar sem taka pómalíðómíð 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 sæðisvökvi 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 sérfræðiþekkingu eða reynslu í vanskapanafræðum til mats og ráðgjafar.

### Getnaðarvarnir

Konur sem eru á barneignaraldri verða að nota að minnsta kosti eina örugga getnaðarvörn í að minnsta kosti 4 vikur áður en meðferð hefst, meðan á meðferð stendur og þangað til að minnsta kosti 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 sambýlismann 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.

### Þungunarpróf

Þungunarpróf 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 læknum, 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

Þungunarpróf undir eftirliti læknis skal endurtekið á að minnsta kosti 4 vikna fresti, þar með talið að minnsta kosti 4 vikum 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 pómalídomíðs er hætt.

Heilbrigðisstarfsmenn og umönnunaraðilar eiga að nota einnota hanska við meðhöndlun þynnunar eða hylkisins. Konur sem eru þungaðar eða grunar að þær gætu verið þungaðar eiga ekki að meðhöndla þynnuna eða hylkið (sjá kafla 6.6).

### Fræðsluefni og takmarkanir á ávísun og afgreiðslu lyfsins

Til að aðstoða sjúklinga til að forðast að útsetja fóstur fyrir pómalídomíði, mun markaðsleyfishafi útvega fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk til að skerpa á aðvörunum varðandi vansköpunarvaldandi áhrif pómalídomíðs 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 lyfjafyrirvöld 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 pómalídomíðs 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 fyrir að hámarki 4 vikna meðferð fyrir konur á barneignaraldri samkvæmt skammtaáætlunum fyrir samþykktar ábendingar (sjá kafla 4.2) og fyrir að hámarki 12 vikna meðferð 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 pómalídomíð annaðhvort í samsettri meðferð með bortezómíbi og dexametasóni eða í samsettri meðferð með dexametasóni hafa myndað bláæðasegarek (aðallega segamyndun í djúpbláæðum og lungnasegarek) og slagæðasegarek (hjartadrep eða heilaslag). 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 frábinding sé við því), er ráðlögð (svo sem asetýlsalisýlsýra, warfarín, heparín eða klópidógrél), 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.

### Skjaldkirtilssjúkdómar

Greint hefur verið frá tilvikum af vanstarfsemi skjaldkirtils. Mælt er með ákjósanlegustu meðhöndlun á samverkandi sjúkdómum, sem hafa áhrif á starfsemi skjaldkirtils, áður en meðferð er hafin. Mælt er með mælingum á skjaldkirtilsstarfsemi áður en meðferð er hafin og reglulega meðan á henni stendur.

### 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 (hjartabilun [NY Heart Association flokkur III eða IV], hjartadrep innan 12 mánaða frá upphafi þátttöku í rannsókn, hvikula hjartaöng eða hjartaöng sem ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á) voru ekki teknir inn í klínískar rannsóknir á pómalídómíði. Aukaverkanir á hjarta, þ.m.t. hjartabilun, lungnabjúgur og gáttatif (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 aukaverkana á hjarta.

### 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, bráðaofnæmisviðbrögð og alvarleg ofnæmisviðbrögð í húð hafa verið tilkynnt, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju og lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) við notkun pómalídómíðs (sjá kafla 4.8). Læknar sem ávísa 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 ofnæmisjúg eða bráðaofnæmisviðbrögð.

### 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 vandamál 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.

### Lifransjúkdómar

Verulega hækkuð gildi alanín amínótransferasa og bílirúbíns hafa sést hjá sjúklingum á meðferð með pómalídómíði (sjá kafla 4.8). Einnig hafa lifrabólguþilfelli 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 náið eftirlit með þessum sjúklingum m.t.t. einkenna virkrar lifrabólgu B veirusýkingar, meðan á meðferð stendur.

### Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML)

Tilkynnt hefur verið um tilvik ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML), þ.m.t. banvæn tilvik, við notkun pómalídómíðs. Tilkynningar um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu bárust nokkrum mánuðum til nokkrum árum eftir að meðferð með pómalídómíði var hafin. Tilvikin voru oftast tilkynnt hjá sjúklingum sem voru á samhliðameðferð með dexametasóni eða höfðu áður fengið meðferð með öðrum ónæmisbælandi krabbameinslyfjum. Læknar eiga að fylgjast reglulega með sjúklingum og ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga skal höfð í huga sem mismunagreining hjá sjúklingum með ný eða versnandi einkennum frá taugum eða breytt vitsmuna- og hegðunarmynstur. Einnig ber að ráðleggja sjúklingum að upplýsa maka sinn eða umönnunaraðila um meðferðina þar sem þeir kunna að taka eftir einkennum sem sjúklingur verður ekki var við sjálfur.

Mat á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal byggja á rannsókn taugalækis, segulómmyndun á heila og DNA prófi fyrir JC veiru (JCV) í heila- og mænuvökva með kjarnsýrumögnun (polymerase chain reaction (PCR)) eða prófi fyrir JCV í heilasýni. Neikvæð niðurstaða á prófi fyrir JCV með kjarnsýrumögnun útilokar ekki ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu. Sé ekki hægt að staðfesta aðra sjúkdómsgreiningu getur það gefið tilefni til frekari eftirfylgni og rannsókna.

Ef grunur er um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal gera hlé á meðferð þar til ágeng fjölhreiðra

innlyksuheilabólga hefur verið útilokuð. Ef staðfesting á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu liggur fyrir skal hætta meðferð með pómalídómíði fyrir fullt og allt.

### Natríuminnihald

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

Sjá upplýsingar um önnur lyf sem gefin eru ásamt Imnovid í hlutaðeigandi nógildandi samantekt á eiginleikum lyfs.

## **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 ketókónazóls 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 náið með þéttni warfaríns meðan á meðferð stendur.

Sjá upplýsingar um önnur lyf sem gefin eru ásamt Imnovid í hlutaðeigandi nógildandi samantekt á eiginleikum lyfs.

## **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 pómalídómíðs hjá mönnum. Ekki má nota pómalídómíð 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 pómalídómíð skilst út í brjóstamjólk. Pómalídómíð fannst í mjólk hjá mjólkandi rottum eftir að móðurinni var gefið lyfið. Vegna hugsanlegra aukaverkana pómalídómíðs 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

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

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

Pómalídómíð hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Greint hefur verið frá þreytu, lækkuðu meðvitundarstigi, ringlun og sundli við notkun pómalídómíðs. 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 pómalídómíði.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggi notkunar lyfsins

- *Pómalídómíð ásamt bortezómíbi og dexametasóni*

Algengustu aukaverkanirnar á blóð og eitlakerfi sem tilkynnt var um voru daufkyrningafæð (46,8%), blóðflagnafæð (36,7%) og blóðleysi (28,4%). Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt var um var úttaugakvilli í skyntaugum (47,8%). Algengustu aukaverkanirnar af stigi 3 eða 4 sem tilkynnt var um voru raskanir á blóði og eitlakerfi, þ.m.t. daufkyrningafæð (41,7%), blóðflagnafæð (27,3%) og blóðleysi (14,0%). Algengasta alvarlega aukaverkunin sem tilkynnt var um var lungnabólga (11,5%). Aðrar alvarlegar aukaverkanir sem tilkynnt var um voru m.a. hiti (4,0%), sýking í neðri hluta öndunarveggar (2,9%), lungnablóðrek (2,9%), influensa (2,9%) og bráðar nýrnaskemmdir (2,9%).

- *Pómalídómíð ásamt dexametasóni*

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 tilhneingingu til að koma oftar fyrir í fyrstu tveimur meðferðarlotum á pómalíðómíði.

Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

- *Pómalíðómíð ásamt bortezómíbi og dexametasóni*

Í slembiraðaðri rannsókn CC-4047-MM-007 fengu 278 sjúklingar pómalíðómíð, bortezómíbi og dexametasón (Pom+Btz+Dex armur). Sjá upplýsingar um skömmtun í kafla 4.2.

Aukaverkanirnar sem komu fram hjá sjúklingum á meðferð með pómalíðómíði ásamt bortezómíbi og dexametasóni eru skráðar í töflu 7 eftir líffærakerfum og tíðni fyrir allar aukaverkanir og fyrir aukaverkanir á stigi 3 eða 4.

Tíðni Pom+Btz+Dex (á hvaða stigi sem er) er skilgreind samkvæmt nógildandi leiðbeiningum sem: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ).

**Tafla 7. Allar aukaverkanir sem tilkynntar voru í klínísku rannsókninni MM-007 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pómalíðómíði ásamt bortezómíbi og dexametasóni.**

Flokkun eftir líffærum/Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir /Tíðni	Aukaverkanir á 3.–4. stigi /Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	<p><b><u>Mjög algengar</u></b> Lungnabólga Berkjubólga Sýking í efri öndunarvegi Veirusýking í efri öndunarvegi</p> <p><b><u>Algengar</u></b> Sýklasótt Sýklasóttarlost <i>Clostridium difficile</i> ristilbólga Sýking í öndunarvegi Sýking í neðri öndunarvegi Lungnasýking Inflúensa Berkjulungnabólga Þvagfærasýking</p>	<p><b><u>Mjög algengar</u></b> Lungnabólga</p> <p><b><u>Algengar</u></b> Sýklasótt Sýklasóttarlost <i>Clostridium difficile</i> ristilbólga Berkjubólga Sýking í efri öndunarvegi Sýking í öndunarvegi Sýking í neðri öndunarvegi Lungnasýking Inflúensa Berkjulungnabólga Þvagfærasýking</p>
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	<p><b><u>Algengar</u></b> Grunnfrumukrabbamein</p>	
Blóð og eitlar	<p><b><u>Mjög algengar</u></b> Daufkyrningafæð Blóðflagnafæð Hvítfrumnafæð Blóðleysi</p> <p><b><u>Algengar</u></b> Daufkyrningafæð með hita Eitilfrumnafæð</p>	<p><b><u>Mjög algengar</u></b> Daufkyrningafæð Blóðflagnafæð Blóðleysi</p> <p><b><u>Algengar</u></b> Daufkyrningafæð með hita Hvítfrumnafæð Eitilfrumnafæð</p>

Flokkun eftir líffærum/Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir /Tíðni	Aukaverkanir á 3.–4. stigi /Tíðni
Efnaskipti og næring	<b><u>Mjög algengar</u></b> Blóðkalíumlækkun Blóðsykurshækkun  <b><u>Algengar</u></b> Blóðmagnesiumlækkun Blóðkalsíumlækkun Blóðfosfatlækkun Blóðkalíumhækkun Blóðkalsíumhækkun	<b><u>Algengar</u></b> Blóðkalíumlækkun Blóðsykurshækkun Blóðmagnesiumlækkun Blóðkalsíumlækkun Blóðfosfatlækkun Blóðkalíumhækkun Blóðkalsíumhækkun
Geðræn vandamál	<b><u>Mjög algengar</u></b> Svefnleysi  <b><u>Algengar</u></b> Þunglyndi	<b><u>Algengar</u></b> Þunglyndi Svefnleysi
Taugakerfi	<b><u>Mjög algengar</u></b> Úttaugakvilli í skyntaugum Sundl Skjálfti  <b><u>Algengar</u></b> Yfirlið Úttaugakvilli í skynhreyfitaugum Húðskynstruflanir Bragðskynstruflanir	<b><u>Algengar</u></b> Yfirlið Úttaugakvilli í skyntaugum Úttaugakvilli í skynhreyfitaugum  <b><u>Sjaldgæfar</u></b> Sundl Skjálfti
Augu	<b><u>Algengar</u></b> Ský á augasteini	<b><u>Algengar</u></b> Ský á augasteini
Hjarta	<b><u>Algengar</u></b> Gáttatif	<b><u>Algengar</u></b> Gáttatif
Æðar	<b><u>Algengar</u></b> Segamyndun í djúpbláæð Lágþrýstingur Háþrýstingur	<b><u>Algengar</u></b> Lágþrýstingur Háþrýstingur  <b><u>Sjaldgæfar</u></b> Segamyndun í djúpbláæð
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<b><u>Mjög algengar</u></b> Mæði Hósti  <b><u>Algengar</u></b> Lungnablóðrek	<b><u>Algengar</u></b> Lungnablóðrek Mæði
Meltingarfæri	<b><u>Mjög algengar</u></b> Niðurgangur Uppköst Ógleði Hægðatregða  <b><u>Algengar</u></b> Kviðverkir Verkir í efri hluta kviðar Munnbólga Munnþurrkur Þaninn kviður	<b><u>Algengar</u></b> Niðurgangur Uppköst Kviðverkir Hægðatregða  <b><u>Sjaldgæfar</u></b> Verkir í efri hluta kviðar Munnbólga Ógleði Þaninn kviður



Flokkun eftir líffærum/Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir /Tíðni	Aukaverkanir á 3.–4. stigi /Tíðni
Húð og undirhúð	<u>Algengar</u> Útbrot	<u>Algengar</u> Útbrot
Stoðkerfi og bandvefur	<u>Mjög algengar</u> Vöðvamáttleysi Bakverkur  <u>Algengar</u> Beinverkir Vöðvakippir	<u>Algengar</u> Vöðvamáttleysi Bakverkur  <u>Sjaldgæfar</u> Beinverkir
Nýru og þvagfæri	<u>Algengar</u> Bráð nýrnaskemmd Langvinn nýrnaskemmd Þvagteppa	<u>Algengar</u> Bráð nýrnaskemmd Langvinn nýrnaskemmd Þvagteppa
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<u>Mjög algengar</u> Preyta Hiti Útlimabjúgur  <u>Algengar</u> Brjóstverkur sem er ekki frá hjarta Bjúgur	<u>Algengar</u> Preyta Hiti Brjóstverkur sem er ekki frá hjarta Útlimabjúgur Bjúgur
Rannsóknaniðurstöður	<u>Algengar</u> Aukning alanín amínótransferasa Þyngdartap	<u>Algengar</u> Þyngdartap  <u>Sjaldgæfar</u> Aukning alanín amínótransferasa
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	<u>Algengar</u> Byltur	<u>Sjaldgæfar</u> Byltur

Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

- *Pómalídómíð ásamt dexametasóni*

Í slembiraðaðri rannsókn CC-4047-MM-003, voru 302 sjúklingar með versnun og þrálátt mergæxli útsettir fyrir 4 mg af pómalídómíði sem gefið var einu sinni á dag í 21 dag í hverri 28 daga lotu ásamt vikulegum litlum skammti af dexametasóni.

Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pómalídómíði auk dexametasóns eru skráðar í töflu 8 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 pómalídómíði ásamt dexametasóni í rannsókn CC-4047-MM-003 (n=302). 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 8. Aukaverkanir sem tilkynntar voru í klínísku rannsókninni MM-003 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pómalídómíði ásamt dexametasóni**

Flokkun eftir líffærum/Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3.-4. stigi/Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	<p><b><u>Mjög algengar</u></b> Lungnabólga (bakteríu-, veiru- og sveppasýkingar, þ.m.t. tækifærissýkingar)</p> <p><b><u>Algengar</u></b> Sýklasótt vegna daufkyrningafæðar Berkjulungnabólga Berkjubólga Sýking í öndunarvegi Sýking í efri öndunarvegi Nefkoksbólga Ristill (herpes zoster)</p>	<p><b><u>Algengar</u></b> Sýklasótt vegna daufkyrningafæðar Lungnabólga (bakteríu-, veiru- og sveppasýkingar, þ.m.t. tækifærissýkingar) Berkjulungnabólga Sýking í öndunarvegi Sýking í efri öndunarvegi</p> <p><b><u>Sjaldgæfar</u></b> Berkjubólga Ristill (herpes zoster)</p>
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	<p><b><u>Sjaldgæfar</u></b> Grunnfrumukrabbamein í húð Flöguþekjukrabbamein í húð</p>	<p><b><u>Sjaldgæfar</u></b> Grunnfrumukrabbamein í húð Flöguþekjukrabbamein í húð</p>
Blóð og eitlar	<p><b><u>Mjög algengar</u></b> Daufkyrningafæð Blóðflagnafæð Hvítfrumnafæð Blóðleysi</p> <p><b><u>Algengar</u></b> Daufkyrningafæð með hita</p>	<p><b><u>Mjög algengar</u></b> Daufkyrningafæð Blóðflagnafæð Blóðleysi</p> <p><b><u>Algengar</u></b> Daufkyrningafæð með hita Hvítfrumnafæð</p>
Efnaskipti og næring	<p><b><u>Mjög algengar</u></b> Minnkuð matarlyst</p> <p><b><u>Algengar</u></b> Blóðkalíumhækkun Blóðnatríumlækkun</p>	<p><b><u>Algengar</u></b> Blóðkalíumhækkun Blóðnatríumlækkun</p> <p><b><u>Sjaldgæfar</u></b> Minnkuð matarlyst</p>
Geðræn vandamál	<p><b><u>Algengar</u></b> Ringlunarástand</p>	<p><b><u>Algengar</u></b> Ringlunarástand</p>
Taugakerfi	<p><b><u>Algengar</u></b> Meðvitundarskerðing Úttaugakvilli í skyntaugum Sundl Skjálfti</p>	<p><b><u>Algengar</u></b> Meðvitundarskerðing</p> <p><b><u>Sjaldgæfar</u></b> Úttaugakvilli í skyntaugum Sundl Skjálfti</p>
Eyru og völundarhús	<p><b><u>Algengar</u></b> Svimi</p>	<p><b><u>Algengar</u></b> Svimi</p>
Æðar	<p><b><u>Algengar</u></b> Segamyndun í djúpláæð</p>	<p><b><u>Sjaldgæfar</u></b> Segamyndun í djúpláæð</p>
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<p><b><u>Mjög algengar</u></b> Mæði Hósti</p>	<p><b><u>Algengar</u></b> Mæði</p> <p><b><u>Sjaldgæfar</u></b></p>

Flokkun eftir líffærum/Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3.-4. stigi/Tíðni
	<b>Algengar</b> Lungnablóðrek	Lungnablóðrek Hósti
<b>Meltingarfæri</b>	<b>Mjög algengar</b> Niðurgangur Ógleði Hægðatregða  <b>Algengar</b> Uppköst Blæðing í meltingarvegi	<b>Algengar</b> Niðurgangur Uppköst Hægðatregða  <b>Sjaldgæfar</b> Ógleði Blæðing í meltingarvegi
<b>Lifur og gall</b>	<b>Sjaldgæfar</b> Gallrauðadreyri	<b>Sjaldgæfar</b> Gallrauðadreyri
<b>Húð og undirhúð</b>	<b>Algengar</b> Útbrot Kláði	<b>Algengar</b> Útbrot
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	<b>Mjög algengar</b> Beinverkir Vöðvakippir	<b>Algengar</b> Beinverkir  <b>Sjaldgæfar</b> Vöðvakippir
<b>Nýru og þvaggfæri</b>	<b>Algengar</b> Nýrnabilun Þvaggteppa	<b>Algengar</b> Nýrnabilun  <b>Sjaldgæfar</b> Þvaggteppa
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	<b>Algengar</b> Verkur í grindarholi	<b>Algengar</b> Verkur í grindarholi
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	<b>Mjög algengar</b> Preyta Hiti Útlímabjúgur	<b>Algengar</b> Preyta Hiti Útlímabjúgur
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	<b>Algengar</b> Daufkyrningafæð Hvítfrumnafæð Blóðflagnafæð Aukning alanín amínótransferasa	<b>Algengar</b> Daufkyrningafæð Hvítfrumnafæð Blóðflagnafæð Aukning alanín amínótransferasa

Listi yfir aukaverkanir sem komu fram eftir markaðssetningu, settur upp í töflu

Til viðbótar við ofangreindar aukaverkanir sem komu fram í klínísku lykilrannsóknunum eru eftirfarandi aukaverkanir í töflu 9 sem teknar voru saman við eftirlit eftir markaðssetningu.

Tíðni er skilgreind í samræmi við nógildandi leiðbeiningar, sem: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

**Tafla 9. Aukaverkanir sem tilkynntar voru við notkun eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pómalídómíði**

Flokkun eftir líffærum/Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3.-4. stigi/Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	<u>Tíðni ekki þekkt</u> Endurvirkjun lifrabólgu B	<u>Tíðni ekki þekkt</u> Endurvirkjun lifrabólgu B
Blóð og eitlar	<u>Algengar</u> Blóðfrumnafæð	<u>Algengar</u> Blóðfrumnafæð
Ónæmiskerfi	<u>Algengar</u> Ofnæmisbjúgur, Ofsakláði <u>Tíðni ekki þekkt</u> Bráðafnæmisviðbrögð Höfnun eftir flutning fastalíffæris	<u>Sjaldgæfar</u> Ofnæmisbjúgur, Ofsakláði <u>Tíðni ekki þekkt</u> Bráðafnæmisviðbrögð
Innkirtlar	<u>Sjaldgæfar</u> Skjaldvakabrestur	
Efnaskipti og næring	<u>Algengar</u> Þvagsýrudreyri <u>Sjaldgæfar</u> Æxlislýsuheilkenni	<u>Algengar</u> Þvagsýrudreyri <u>Sjaldgæfar</u> Æxlislýsuheilkenni
Taugakerfi	<u>Algengar</u> Blæðing innan höfuðkúpu <u>Sjaldgæfar</u> Heilaslag	<u>Sjaldgæfar</u> Heilaslag Blæðing innan höfuðkúpu
Hjarta	<u>Algengar</u> Hjartabilun Gáttatif Hjartadrep	<u>Algengar</u> Hjartabilun Gáttatif <u>Sjaldgæfar</u> Hjartadrep
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<u>Algengar</u> Blóðnasir Millivefslungnasjúkdómur	<u>Sjaldgæfar</u> Blóðnasir Millivefslungnasjúkdómur
Lifur og gall	<u>Sjaldgæfar</u> Lifrabólga	
Húð og undirhúð	<u>Tíðni ekki þekkt</u> Lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum Eitrunardreplos í húðþekju Stevens-Johnson heilkenni	<u>Tíðni ekki þekkt</u> Lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum Eitrunardreplos í húðþekju Stevens-Johnson heilkenni
Rannsóknaniðurstöður	<u>Algengar</u> Aukning þvagsýru í blóði	<u>Sjaldgæfar</u> Aukning þvagsýru í blóði

## 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*

Hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með pómalídómíði í klínískum rannsóknum kom daufkyrningafæð fram hjá allt að 46,8% sjúklinga (41,7% á stigi 3 eða 4). Daufkyrningafæð leiddi ekki til þess að meðferð með pómalídómíði væri hætt hjá neinum sjúklingi og var sjaldan alvarleg.

Daufkyrningafæð með hita var tilkynnt hjá 3,2- 6,7% sjúklinga og var alvarleg hjá 1,8-4,0% sjúklinga (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með pómalídómíði í klínískum rannsóknum kom blóðflagnafæð fram hjá 27,0-36,7% sjúklinga. Blóðflagnafæð sem var á stigi 3 eða 4 hjá 20,7-27,3% sjúklinga, leiddi til þess að meðferð með pómalídómíði var hætt hjá 0,7% sjúklinga og var alvarleg hjá 0,4-1,7% sjúklinga (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Daufkyrningafæð og blóðflagnafæð höfðu tilhneigingu til að vera algengari í fyrstu 2 lotum meðferðar með pómalídómíði.

### *Sýking*

Sýkingar voru algengustu eiturrifin sem voru ekki blóðsjúkdómafræðileg.

Hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með pómalídómíði í klínískum rannsóknum kom sýking fyrir hjá 55,0-80,2% sjúklinga (24,0-30,9% á 3. og 4. stigi). Sýking í efri öndunarvegi og lungnabólga voru algengustu sýkingarnar sem komu fyrir. Lífshættulegar sýkingar (stig 5) komu fyrir hjá 2,7-4,0% sjúklinga. Sýkingar leiddu til þess að meðferð með pómalídómíði var hætt hjá 2,0-2,9% sjúklinga.

### *Segarek*

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).

Hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með pómalídómíði í klínískum rannsóknum kom bláæðasegarek fyrir hjá 3,3-11,5% sjúklinga (1,3-5,4% á 3. eða 4. stigi). Greint var frá alvarlegu segareki í bláæðum hjá 1,7-4,3% sjúklinga, ekki var greint frá neinum banvænum aukaverkunum en segarek í bláæðum varð til þess að meðferð með pómalídómíði var hætt hjá allt að 1,8% sjúklinga.

### *Úttaugakvillar*

- *Pómalídómíð ásamt bortezómíbi og dexametasóni*

Sjúklingar með yfirstandandi úttaugakvilla  $\geq$ stig 2 með verki síðastliðna 14 daga fyrir slembiröðun voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Úttaugakvilli kom fyrir hjá 55,4% sjúklinga (10,8% á 3. stigi; 0,7% á 4. stigi). Tíðni aðlöguð að útsetningu var sambærileg í öllum meðferðarörmunum. Um það bil 30% sjúklinganna sem fengu úttaugakvilla höfðu sögu um taugakvilla í upphafi rannsóknar. Úttaugakvillar leiddu til þess að um það bil 12,9% sjúklinga hættu á meðferð með bortezómíbi, 1,8% á meðferð með pómalídómíði og 2,2-8,9% sjúklinga hættu á meðferð með dexametasóni. Sjá einnig samantektina á eiginleikum lyfs fyrir bortezómíb.

- *Pómalídómíð ásamt dexametasóni*

Sjúklingar með yfirstandandi úttaugakvilla  $\geq$ stig 2 voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Úttaugakvilli kom fram hjá 12,3% sjúklinga (1,0% á 3. eða 4. stigi). Ekki var greint frá neinum

alvarlegum aukaverkunum tengdum úttaugakvilla, en úttaugakvillar leiddu til þess að 0,3% sjúklinga hættu meðferð (sjá kafla 4.4).

### *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 ofnæmisbjúg, bráðaofnæmisviðbrögðum og alvarlegum húðviðbrögðum, þ. á m. Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplosi í húðþekju og lyfjaútbrotum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (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).

### *Börn*

Aukaverkanir sem tilkynntar voru hjá börnum (á aldrinum 4 til 18 ára) með endurtekin eða ágeng heilaaexli voru í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar um pómalídómíð hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

### 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 Ofskömmun**

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 ofskömmun. Í rannsóknum kom í ljós að pómalídómíð var fjarlæggt með blóðskilun.

Mælt er með stuðningsmeðferð ef ofskömmun 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, ónæmismótandi verkun og hamlandi áhrif á stuðning uppistöðufrumna fyrir frumuvöxt mergæxlis. Nánar tiltekið hamlar pómalídómíð fjölgun og orsakar stýrðan frumudauða blóðmyndandi æxlisfrumna. Auk þess hamlar pómalídómíð fjölgun lenalídómíð-þolinna 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.

Pómalídómíð binst beint við próteinið cereblon (CRBN) sem er hluti af E3 tengiensaflóka sem felur í sér deoxíríbósakjarnsýru (DNA) skemmda-bindiprótein 1 (DDB1), cullin 4 (CUL4) og stilli (regulator) fyrir cullin-1 (Roc1) og getur hamlað sjálfkrafa-ubiquitín tengingu CRBN innan flókans. E3 ubiquitín tengiensaflóka eru ábyrg fyrir fjöl-ubiquitín tengingu ýmissa hvarfefnaþróteina og geta að hluta til útskýrt fjölvirk áhrif á frumur sem eiga sér stað við meðferð með pómalídómíði.

Þegar pómalídómíð er til staðar *in vitro*, verða hvarfefnapróteinin Aiolos og Ikaros fyrir ubiquítín tengingu og eftirfarandi niðurbroti sem leiðir til beinna eiturhrifa á frumur og ónæmistemprandi áhrifa. *In vivo* leiddi meðferð með pómalídómíði til minnkunar á gildum Ikaros hjá sjúklingum með versnandi mergæxli sem var þrálátt þrátt fyrir lenalídómíðmeðferð.

### Verkun og öryggi

- *Pómalídómíð ásamt bortezómíbi og dexametasóni*

Verkun og öryggi pómalídómíðs ásamt bortezómíbi og lágskammta dexametasóni (Pom+Btz+LD-Dex) var borin saman við bortezómíb og lágskammta dexametasón (Btz+LD-Dex) í III. stigs fjölsetra, slembaðri, opinni rannsókn (CC-4047-MM-007) hjá fullorðnum sjúklingum sem höfðu þegar verið meðhöndlaðir vegna mergæxlis og höfðu áður fengið að minnsta kosti eina meðferð með lenalídómíði og sjúkdómurinn ágerðist hjá í eða eftir síðustu meðferðina. Alls voru 559 sjúklingar teknir inn í rannsóknina og þeim slembiraðað: 281 í Pom+Btz+LD-Dex arminn og 278 í Btz+LD-Dex arminn. Alls voru 54% sjúklinganna karlkyns og var miðgildi aldurs heildarþýðisins 68 ár (lág., há.: 27-89 ár). Hjá um það bil 70% sjúklinga hafði lenalídómíð ekki borið fullnægjandi árangur (71,2% hjá Pom+Btz+LD-Dex, 68,7 % hjá Btz+LD-Dex). Um það bil 40% sjúklinganna voru að fá sitt fyrsta bakslag og um það bil 73% sjúklinga höfðu fengið bortezómíb sem fyrri meðferð.

Sjúklingarnir í Pom+Btz+LD-Dex arminum fengu 4 mg af pómalídómíði til inntöku á dögum 1 til 14 í hverri 21 dags meðferðarlotu. Bortezómíb (1,3 mg/m<sup>2</sup>/skammt) var gefið sjúklingum í báðum örmum rannsóknarinnar á dögum 1, 4, 8 og 11 í 21 dags lotu í lotum 1 til 8 og á dögum 1 og 8 í 21 dags lotu í lotu 9 og áfram. Lágskammta dexametasón (20 mg/dag [ $\leq 75$  ára] eða 10 mg/dag [ $>75$  ára]) var gefið sjúklingum í báðum örmum rannsóknarinnar á dögum 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 í 21 dags lotu í lotum 1 til 8; og á dögum 1, 2, 8 og 9 í hverri eftirfarandi 21 dags lotu frá lotu 9 og áfram. Skammtar voru minnkaðir og hlé gert á meðferð eða meðferð stöðvuð eftir þörfum til að hafa stjórn á eiturhrifum (sjá kafla 4.2).

Meginendapunktur verkunar var lifun án sjúkdómsversnunar (progression-free survival eða PFS) samkvæmt skoðun IRAC (Independent Review Adjudication Committee) á grundvelli IMWG-viðmiða á þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla samkvæmt meðferðaráætlun (ITT). Eftir eftirfylgni í að miðgildi 15,9 mánuði var miðgildi PFS-tíma 11,20 mánuðir (95% CI: 9,66; 13,73) í Pom+Btz+LD-Dex arminum. Í Btz+LD-Dex arminum var miðgildi PFS-tíma 7,1 mánuður (95% CI: 5,88; 8,48).

Samantekt á heildargögnum um verkun er að finna í töflu 10 og var lokunartími gagna 26. okt. 2017. Kaplan-Meier kúrfu fyrir lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) fyrir þýðið sem ætlunin var að meðhöndla samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) er að finna á mynd 1.

**Tafla 10. Samantekt á gögnum um heildarverkun**

	Pom+Btz+LD-Dex (N = 281)	Btz+LD-Dex (N = 278)
<b>PFS (mánuðir)</b>		
Miðgildi <sup>a</sup> tíma (95% CI) <sup>b</sup>	11,20 (9,66; 13,73)	7,10 (5,88; 8,48)
HR <sup>c</sup> (95% CI), p-gildi <sup>d</sup>	0,61 (0,49; 0,77), <0,0001	
<b>ORR, n (%)</b>	82,2%	50,0%
sCR	9 (3,2)	2 (0,7)
CR	35 (12,5)	9 (3,2)
VGPR	104 (37,0)	40 (14,4)
PR	83 (29,5)	88 (31,7)
OR (95% CI) <sup>e</sup> , p-gildi <sup>f</sup>	5,02 (3,35; 7,52), <0,001	

	Pom+Btz+LD-Dex (N = 281)	Btz+LD-Dex (N = 278)
<b>DoR (mánuðir)</b>		
Miðgildi <sup>a</sup> tíma (95% CI) <sup>b</sup>	13,7 (10,94; 18,10)	10,94 (8,11; 14,78)
HR <sup>c</sup> (95% CI)	0,76 (0,56; 1,02)	

Btz = bortezómíð; CI = öryggisbil (Confidence interval); CR = alger svörun (Complete response); DoR = tímalengd svörunar (Duration of response); HR = áhættuhlutfall (Hazard Ratio); LD-Dex = lágskammta dexametasón; OR = líkindahlutfall (Odds ratio); ORR = tíðni heildarsvörunar (Overall response rate); PFS = lifun án sjúkdómsversunar (progression-free survival); POM = pómalídómíð; PR = hlutasvörun (Partial Response); sCR = áhrifamikil alger svörun (Stringent complete response); VGPR = Mjög góð hlutasvörun (Very good partial response).

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

<sup>b</sup> 95% öryggisbil fyrir miðgildið.

<sup>c</sup> Grundvallast á Cox-líkaninu um áhættuhlutfall.

<sup>d</sup> P-gildið byggist á lagskiptu log-rank prófi.

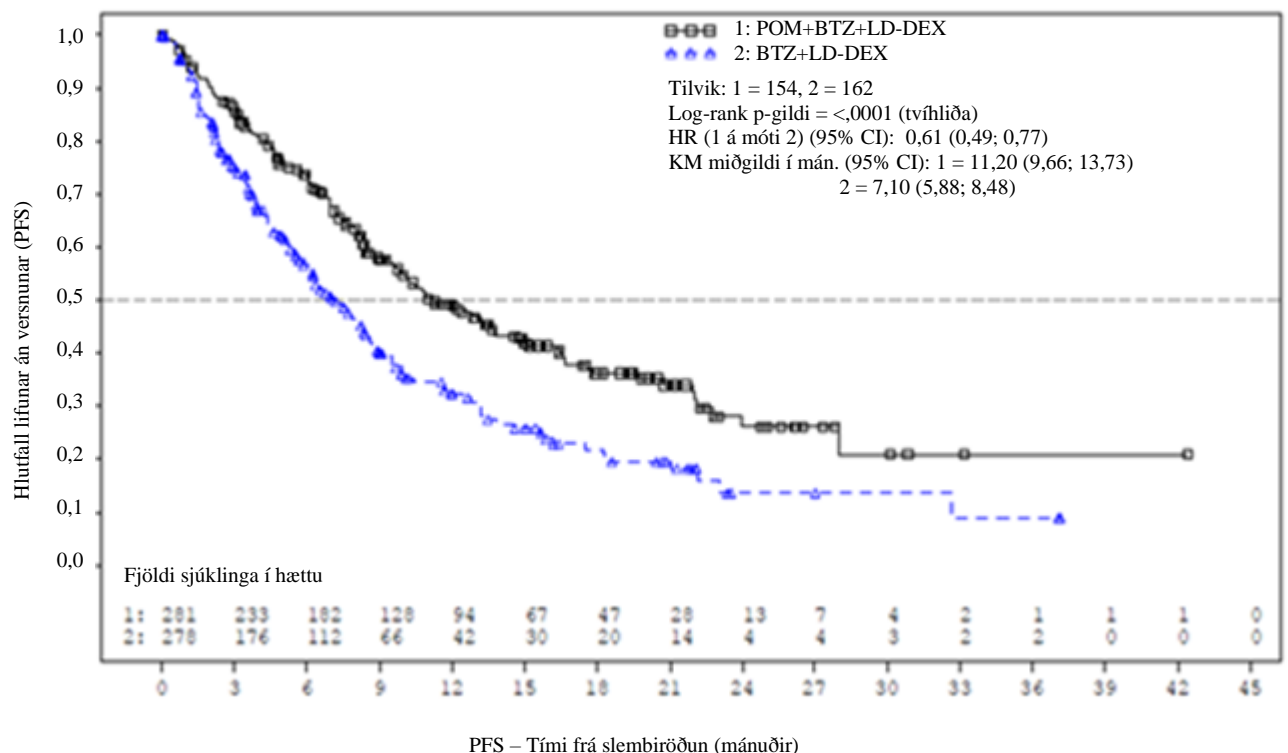
<sup>e</sup> Líkindahlutfall fyrir for Pom+Btz+LD-Dex:Btz+LD-Dex.

<sup>f</sup> P-gildið byggist á CMH prófi, lagskiptu eftir aldri (<=75 samanborið við >75), fjölda fyrri meðferða gegn mergæxli (1 samanborið við >1), og Beta-2 míkroglóbúlíni við skimun (<3,5 mg/l samanborið við ≥3,5 mg/l, ≤5,5 mg/l samanborið við >5,5 mg/l).

Miðgildi tímalengdar meðferðar var 8,8 mánuðir (12 meðferðarlotur) í Pom+Btz+LD-Dex arminum og 4,9 mánuðir (7 meðferðarlotur) í Btz+LD-Dex arminum.

Yfirburðir lifunar án versunar sjúkdóms voru meira áberandi hjá sjúklingum sem fyrir höfðu aðeins fengið eina meðferðarlotu (line of therapy). Hjá sjúklingum sem fyrir höfðu aðeins fengið 1 meðferðarlotu gegn mergæxli var miðgildi tíma lifunar án versunar sjúkdóms 20,73 mánuðir (95% CI: 15,11; 27,99) í Pom+Btz+LD-Dex arminum og 11,63 mánuðir (95% CI: 7,52; 15,74) í Btz+LD-Dex arminum. Minnkun áhættu var 46% við Pom+Btz+LD-Dex meðferð (HR=0,54; 95% CI: 0,36; 0,82).

### Mynd 1. Lifun án sjúkdómsversunar samkvæmt skoðun IRAC á svörun á grundvelli



### IMWG-viðmiða (lagskipt log-rank próf) (ITT þýði).

Lokunartími gagna: 26. október 2017

Eins og nýleg milligreining á heildarlifun (overall survival [OS]) sýnir var miðgildi tímalengdar heildarlifunar samkvæmt Kaplan-Meier mati 40,5 mánuðir fyrir Pom+Btz+LD-Dex arminn og



30,5 mánuðir fyrir Btz+LD-Dex arminn; HR=0,91; 95% CI: 0,70; 1,18, með heildartíðni tilvika 43,3% þegar lokunardagur gagna var 15. september 2018 (miðgildi eftirfylgnitímabils var 26,2 mánuðir).

- *Pómalídómíð ásamt dexametasóni*

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 (lág., há.: 35, 87 ár).

Sjúklingar í Pom+LS-Dex hópnum 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 með 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 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 frumuferðafræðilegri 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 11 fyrir þýðið samkvæmt meðferðaráætlun (ITT). Kaplan-Meier kúrfu fyrir PFS þýðis samkvæmt meðferðaráætlun er að finna á mynd 2.

**Tafla 11. 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.

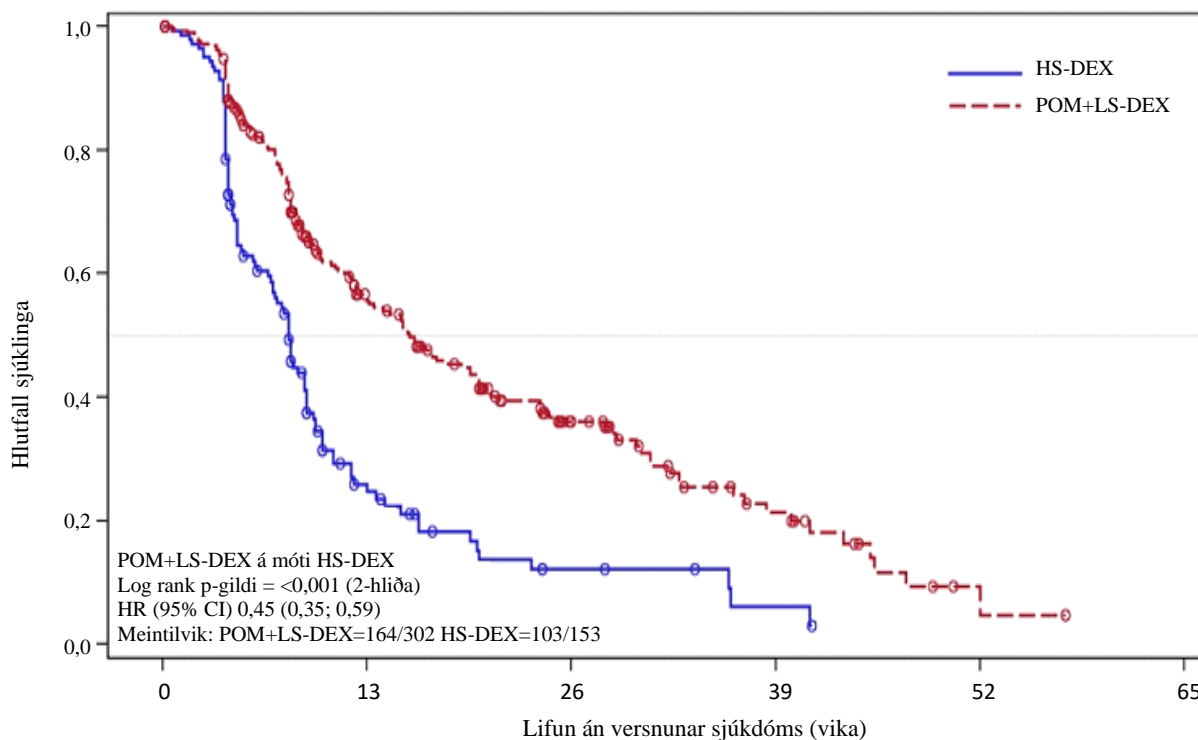
<sup>b</sup> 95% öryggisbil fyrir miðgildi tíma lifunar án sjúkdómsversnunar.

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

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

Lokunartími gagna: 7. sept. 2012

**Mynd 2. 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 12 fyrir þýðið samkvæmt meðferðaráætlun (ITT). Kaplan-Meier kúrfu fyrir heildarlifun þýðis samkvæmt meðferðaráætlun er að finna á mynd 3.

Á grundvelli niðurstaðna um bæði PFS- og heildarlifunarendapunkturinn 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 12. 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.

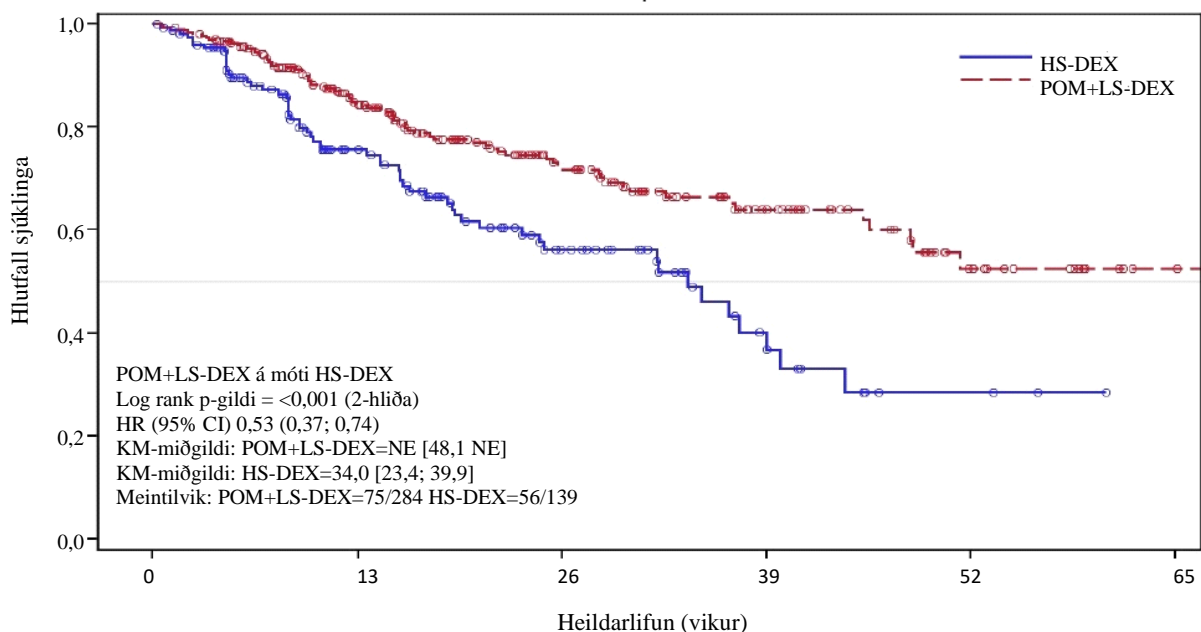
<sup>b</sup> 95% öryggisbil fyrir miðgildi heildarlifunar.

<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 3. Kaplan-Meier kúrfa fyrir heildarlifun (þýði. skv. meðferðaráætlun)**



Lokunardagur: 7. sept. 2012

- **Börn**

Í I. stigs eins arms, opinni, rannsókn þar sem skammtur var aukinn smám saman var þolanlegur hámarksskammtur (maximum tolerated dose, MTD) og/eða ráðlagður skammtur II. stigs skammtur (recommended Phase2 dose, RP2D) af pómalídómíði hjá börnum ákvarðaður 2,6 mg/m<sup>2</sup>/sólarhring, gefinn til inntöku á 1. til 21. degi í endurteknum 28 daga lotum.

Ekki var sýnt fram á verkun í II. stigs, fjölsetra, opinni, rannsókn á samhliða hópum sem gerð var hjá 52 börnum á aldrinum 4 til 18 ára með endurtekin eða ágeng hratt vaxandi tróðæxli (high-grade glioma), mænukímfrumuæxli, heila- og mænuþelsæxli eða útbreitt innra tróðæxli í heilabru (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG) með frumstaðsetningu í miðtaugakerfi, sem fengu meðferð með pómalídómíði.

Í II. stigs rannsókninni sýndu tveir sjúklingar í hópnum sem var með hratt vaxandi tróðæxli (N=19) svörun eins og hún var skilgreind í rannsóknaráætluninni; annar þessara sjúklinga sýndi hlutasvörun (partial response, PR) og hinn sjúklingurinn náði stöðugum sjúkdómi til langs tíma (long term stable disease, SD) sem leiddi til hlutlægrar svörunar (objective response, OR) og tíðni stöðugs sjúkdóms til langs tíma sem var 10,5% (95% CI: 1,3; 33,1). Einn sjúklingur í heila- og mænuþelsæxlisþópnum (N=9) náði stöðugum sjúkdómi til langs tíma sem leiddi til hlutlægrar svörunar og tíðni stöðugs sjúkdóms til langs tíma sem var 11,1% (95% CI: 0,3; 48,2). Engin staðfest hlutlæg svörun eða stöðugur sjúkdómur til langs tíma kom fram hjá neinum sjúklinganna sem hægt var að meta, hvorki í hópnum sem var með útbreitt innra tróðæxli í heilabru né hópnum með mænukímfrumuæxli (N=9). Enginn samhliða hópanna 4 sem metnir voru í þessari II. stigs rannsókn náðu aðalendapunktinum sem var hlutlæg svörun eða tíðni stöðugs sjúkdóms til langs tíma.

Heildaröryggisupplýsingar um pómalídómíð hjá börnum voru í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar hjá fullorðnum. Lyfjahvarfabreytur voru metnar í samþættri lyfjahvarfaggreiningu I. stigs og II. stigs rannsókna og í ljós kom að enginn marktækur munur var á þeim og lyfjahvarfabreytum hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

## 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 hitaæiningaríkri 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  $V_d/F$ ) pómalídómíðs er á milli 62 og 138 lítrar við stöðugt ástand. Pómalídómíð dreifist í sæði heilbrigðra manna við u.þ.b. 67% plasmþéttni 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 [<sup>14</sup>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 ensímin sem koma að hýdroxýleringu pómálídomíðs fyrir tilstilli CYP, auk smávægilegs framlags frá CYP2C19 og CYP2D6. Pómálídomíð er einnig hvarfefni P-glykópróteins *in vitro*. Samtímis gjöf pómálídomíðs og hins öfluga CYP3A4/5 og P-gp hemils ketókónazóls eða hins öfluga CYP3A4/5-vaka karbamazepíns hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir pómálídomíði. Samtímis gjöf hins öfluga CYP1A2-hemils flúvoxamíns og pómálídomíðs ásamt ketókónazóli jók meðalútsetningu fyrir pómálídomíði um 107% með 90% öryggisbili [91% til 124%] samanborið við pómálídomíð 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 pómálídomíðs jók meðalútsetningu fyrir pómálídomíði um 125% með 90% öryggisbili [98% til 157%] samanborið við pómálídomíð eitt sér. Séu öflugir hemlar á CYP1A2 (t.d. cíprófloxasín, enoxasín og flúvoxamín) gefnir samtímis pómálídomíði skal minnka skammtinn af pómálídomíði um 50%. Þegar pómálídomíð var gefið reykingafólki, en þekkt er að tóbaksreykingar virkja CYP1A2 ísóensímið, hafði það engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir pómálídomíði samanborið við þá útsetningu fyrir pómálídomíði sem sést hjá þeim sem ekki reykja.

Á grundvelli *in vitro* gagna er pómálídomíð 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 pómálídomíð 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 óbreytts pómálídomíðs nam 10% (2% í þvagi og 8% í saur).

### Lyfjahvarfafræðileg þýðisgreining (PK)

Samkvæmt lyfjahvarfafræðilegri þýðisgreiningu, með notkun tveggja hólfra líkans, höfðu heilbrigðir einstaklingar og sjúklingar með mergæxli sambærilega úthreinsun (CL/F) og dreifingarrúmmál miðhólfs ( $V_2/F$ ). 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 hærrí og dreifingarrúmmál í útlægum vefjum ( $V_3/F$ ) 8-falt hærrí en hjá heilbrigðum einstaklingum.

### Börn

Eftir stakan skammt af pómálídomíði til inntöku hjá börnum og ungum fullorðnum með endurtekin eða ágeng frumkomin heilaæxli var miðgildi  $T_{max}$  2 til 4 klukkustundir eftir inntöku skammts og var í samræmi við margfeldis meðaltalsgildi  $C_{max}$  (frávikshlutfall%) 74,8 (59,4%), 79,2 (51,7%), og 104 (18,3%) ng/ml af skammtastærðunum 1,9; 2,6 og 3,4 mg/m<sup>2</sup>, talið upp í sömu röð.  $AUC_{0-24}$  og  $AUC_{0-inf}$  fylgdu sömu hneigð, með heildarútsetningu á bilinu um það bil 700 til 800 klst.·ng/ml af 2 minni skömmtunum og um það bil 1200 klst.·ng/ml af stóra skammtinum. Áætlaður helmingunartími var á bilinu um það bil 5 til 7 klukkustundir.

Engin skýr hneigð kom fram við þolanlegan hámarksskammt sem hægt var að eigna lagskiptingu eftir aldri eða steranotkun.

Á heildina litið benda niðurstöður til þess að AUC hafi aukist nánast í réttu hlutfalli við aukningu á pómálíðómíð skammti, en aukning á  $C_{max}$  var almennt minni en svo að um rétt hlutfall væri að ræða.

Lyfjahlvörf pómálíðómíðs eftir gjöf skammta til inntöku sem voru 1,9 mg/m<sup>2</sup>/sólarhring til 3,4 mg/m<sup>2</sup>/sólarhring voru ákvörðuð hjá 70 sjúklingum á aldrinum 4 til 20 ára í samþættri greiningu á I. stigs og II. stigs rannsókn á endurteknum eða ágengum heilaæxlum hjá börnum. Þéttni pómálíðómíðs á tíma var lýst á fullnægjandi hátt með eins hóls lyfjahlvörfalíkani með fyrsta-stigs frásogi og brotthvarfi. Pómálíðómíð sýndi línuleg lyfjahlvörf óháð tíma (time-invariant) með miðlungsmikinn breytileika. Dæmigerð gildi CL/F, Vc/F, Ka og biðtíma pómálíðómíðs voru 3,94 l/klst., 43,0 lítrar, 1,45 klst<sup>-1</sup> og 0,454 klst., talið upp í sömu röð. Lokahelmingunartími brotthvarfs pómálíðómíðs var 7,33 klst. Að undanskildu líkamsyfirborði hafði engin skýribreytanna sem prófaðar voru, þar með talið aldur og kyn, áhrif á lyfjahlvörf pómálíðómíðs. Þó að líkamsyfirborði hafi verið skilgreint sem tölfræðilega marktæk skýribreyta fyrir CL/F og Vc/F pómálíðómíðs, voru áhrif líkamsyfirborðs á breytur sem hafa áhrif á útsetningu ekki álitin klínískt mikilvæg. Almennt er enginn marktækur munur á lyfjahlvörfum pómálíðómíðs hjá börnum og fullorðnum sjúklingum.

### Aldraðir

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

### Skert nýrnastarfsemi

Samanburður á lyfjahlvörfum hópa sýndi að lyfjahlvörfabreytur pómálíðómíðs 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 pómálíðómíði 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 pómálíðómíði 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 pómálíðómíði 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 þarfnadist blóðskilunar) samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Meðalbreyting á útsetningu fyrir pómálíðómíði 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 lyfjahlvörfabreytum samanborið við heilbrigða einstaklinga. Meðalútsetning fyrir pómálíðómíði jókst um 51% með 90% öryggisbili [9% til 110%] hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Meðalútsetning fyrir pómálíðómíði jókst um 58% með 90% öryggisbili [13% til 119%] hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Meðalútsetning fyrir pómálíðómíði jókst um 72% með 90% öryggisbili [24% til 138%] hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Meðalaukning á útsetningu fyrir pómálíðómíði 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 fæðuintöku og þyngdartaps); vefjameinafræðilegt mat á þessum dýrum leiddi í ljós langvinna bólgu í ristli og totuvisnun (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 kyrringahvítblæði 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 hópnemum 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 erfðæfni/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 lágsta 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 legbreytur 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 brjósthryggs (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 pómalíðómíði á bilinu 10 til 250 mg/kg til vanskapana fósturvísa/fóstra. 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 fóstra 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 lögum lifrar; engin eða of lítil beinmyndun í mjaðmagrind; hækkað meðaltal umframrifja og lækkað meðaltal beinmyndaðra ristarbeina. Lítilsháttar minnkun á líkamsþyngdaraukningu mæðra, marktæk lækkun þriglýseríða 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

##### *Imnovid 1 mg hörð hylki*

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

##### *Imnovid 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 járnóxíð (E172)  
Própýlenglýkól (E1520)  
Ammóníumhýdroxíð (E527)

##### Imnovid 2 mg hörð hylki, Innovid 3 mg hörð hylki, Innovid 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 álþynnu sem hylkjunum er ýtt gegnum.

Pakkning með 14 eða 21 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

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

Heilbrigðisstarfsmenn og umönnunaraðilar eiga að nota einnota hanska við meðhöndlun þynnunnar og hylkisins. Hanskana skal svo taka af með varúð, til þess að koma í veg fyrir útsetningu húðarinnar

fyrir lyfinu, setja skal þá í lokanlegan pólýetýlen plastpoka og farga þeim í samræmi við gildandi reglur. Hendurnar skal síðan þvo vandlega með sápu og vatni. Konur sem eru þungaðar eða grunar að þær gætu verið þungaðar eiga ekki að meðhöndla þynnuna eða hylkið (sjá kafla 4.4).

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

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

### Imnovid 1 mg hörð hylki

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

### Imnovid 2 mg hörð hylki

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

### Imnovid 3 mg hörð hylki

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

### Imnovid 4 mg hörð hylki

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

## **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 Distribution B.V.  
Orteliuslaan 1000  
3528 BD Utrecht  
Holland

## 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 lækningar sem áætlað er að muni ávísa pómalídómíði og allir lyfjafræðingar, sem hugsanlega munu afhenda pómalídómíð, 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) pómalídómíð, 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 pómalídómíðs.

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

Pakki með fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk á að innihalda eftirfarandi atriði:

- Stutta kynningu á pómalídómíði og samþykktum ábendingum þess
- Hámarks lengd meðferðar sem ávísað er samkvæmt skammtaáætlunum fyrir samþykktar ábendingar
  - 4 vikna meðferð fyrir konur á barneignaraldri
  - 12 vikna meðferð fyrir karlmenn og konur sem eru ekki á barneignaraldri
- Þörf á að koma í veg fyrir útsetningu fósturs vegna vansköpunaráhrifa af pómalídómíði hjá dýrum og þeirra vansköpunaráhrifa sem búist er við af pómalídómíði hjá mönnum
- Leiðbeiningar um meðhöndlun þynnu og hylkis af Imnovid fyrir heilbrigðisstarfsmenn og umönnunaraðila
- Skyldur heilbrigðisstarfsmanna í tengslum við ávísun pómalídómíðs
  - Þörf á að veita sjúklingum ítarleg ráð og ráðleggingar
  - Að sjúklingar ættu að vera færir um að uppfylla kröfur um örugga notkun pómalídómíðs
  - 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 lækni 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 öruggra 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 fræðslufni fyrir sjúklinga

Bæklingar með fræðslufni 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 blóðrannsóknnum
- 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 að minnsta kosti 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:

Lýsing	Tímamörk
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Að 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</li> </ul>	Lokaskýrsla um klíníska rannsókn: 31. ágúst 2023

landi fyrir sig (þ.e. eftirlit með því að gerð sjúklingakorts sé lokið).	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES) MM-007: Til að kanna frekar verkun pómalídómíðs í samsettri meðferð með bortezómíbi og dexametasóni til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með mergæxli sem hafa þegar fengið að minnsta kosti eina meðferðaráætlun, þ.m.t. lenalídómíð, skal markaðsleyfishafinn leggja fram lokagreiningu á heildarlifun úr 3. stigs slembiröðuðu opnu rannsókninni MM-007.</li> </ul>	Q4 2022



**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Innovid 1 mg hörð hylki

pómalídómíð

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 1 mg af pómalídómíði.

### 3. HJÁLPAREFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 hörð hylki.

21 hart hylki.

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

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

QR-kóði skal fylgja

[www.imnovid-eu-pil.com](http://www.imnovid-eu-pil.com)

### 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

VARNADARORÐ: 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**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/850/005 (Pakkning með 14 hörðum hylkjum)  
EU/1/13/850/001 (Pakkning með 21 hörðu hylki)

**13. LOTUNÚMER**

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

pómalídómíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Innovid 2 mg hörð hylki

pómalídómíð

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 2 mg af pómalídómíði.

### 3. HJÁLPAREFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 hörð hylki.

21 hart hylki.

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

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

QR-kóði skal fylgja

[www.imnovid-eu-pil.com](http://www.imnovid-eu-pil.com)

### 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

VARNADARORÐ: 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**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/850/006 (Pakkning með 14 hörðum hylkjum)  
EU/1/13/850/002 (Pakkning með 21 hörðu hylki)

**13. LOTUNÚMER**

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**

Innovid 2 mg hörð hylki  
pómalídómíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Bristol-Myers Squibb **Pharma EEIG**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Innovid 3 mg hörð hylki

pómalídómíð

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 3 mg af pómalídómíði.

### 3. HJÁLPAEFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 hörð hylki.

21 hart hylki.

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

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

QR-kóði skal fylgja

[www.imnovid-eu-pil.com](http://www.imnovid-eu-pil.com)

### 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

VARNADARORÐ: 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**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/850/007 (Pakkning með 14 hörðum hylkjum)  
EU/1/13/850/003 (Pakkning með 21 hörðu hylki)

**13. LOTUNÚMER**

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

pómalídómíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Bristol-Myers Squibb **Pharma EEIG**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Innovid 4 mg hörð hylki

pómalídómíð

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 4 mg af pómalídómíði.

### 3. HJÁLPAEFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 hörð hylki.

21 hart hylki.

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

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

QR-kóði skal fylgja

[www.imnovid-eu-pil.com](http://www.imnovid-eu-pil.com)

### 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**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/850/008 (Pakkning með 14 hörðum hylkjum)  
EU/1/13/850/004 (Pakkning með 21 hörðu hylki)

**13. LOTUNÚMER**

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  
pómalídómíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

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

▼ 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 Innovid 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 lækinn, 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 Innovid og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Innovid
3. Hvernig nota á Innovid
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Innovid
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

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

#### Upplýsingar um Innovid

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

#### Við hverju Innovid er notað

Imnovid er notað til að meðhöndla fullorðna með krabbamein sem nefnist „mergæxli“.

Imnovid er annaðhvort notað með:

- **tveimur öðrum lyfjum** sem nefnast „bortezómíð“ (tegund af krabbameinslyfi) og „dexametasón“ (bólguýðandi lyf) hjá einstaklingum sem hafa fengið að minnsta kosti eina aðra meðferð, þ.m.t. lenalídómíð.

#### Eða

- **einu öðru lyfi** sem nefnist „dexametasón“ hjá einstaklingum þar sem mergæxlið hefur versnað þrátt fyrir að minnsta kosti tvær aðrar meðferðir, þ.m.t. lenalídómíð og bortezómíð.



## 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

Imnovid verkar 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.

### Ávinningurinn af því að nota Imnovid ásamt bortezómíbi og dexametasóni

Þegar Imnovid er notað ásamt bortezómíbi og dexametasóni hjá einstaklingum sem hafa fengið að minnsta kosti eina aðra meðferð, getur það komið í veg fyrir að mergæxlið versni:

- Þegar Imnovid var notað ásamt bortezómíbi og dexametasóni kom það að veg fyrir endurkomu mergæxla í allt að 11 mánuði að meðaltali, samanborið við 7 mánuði hjá þeim sjúklingum sem notuðu aðeins bortezómíb og dexametasón.

### Ávinningurinn af því að nota Imnovid ásamt dexametasóni

Þegar Imnovid er notað ásamt dexametasóni hjá einstaklingum sem hafa fengið að minnsta kosti tvær aðrar meðferðir, getur það komið í veg fyrir að mergæxlið versni:

- Þegar Imnovid var notað ásamt dexametasóni kom það að veg fyrir að endurkomu mergæxla í allt að 4 mánuði að meðaltali, samanborið við 2 mánuði 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 brjóstagjöf – 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 brjóstagjöf – 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 læknisins, 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 beinmerg. 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 (DRESS) eða lyfjaofnæmisheilkenni, eitrunardreplos húðþekju 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 læknirinn að meta ávinning og áhættu vandlega þegar hann ávísar þessu lyfi fyrir þig.

Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingnum tafarlaust frá hvenær sem er meðan á meðferð stendur eða eftir að meðferð lýkur ef þú finnur fyrir: þokusýn, sjónmissi eða tvísýni, talörðugleikum, máttleysi í handlegg eða fótlegg, breytingu á göngulagi eða jafnvægistruflunum, þrálátum dofa, minnkaðri tilfinningu eða tilfinningaleysi, minnstruflun eða ringlun. Þetta geta allt verið einkenni alvarlegs og hugsanlega lífshættulegs sjúkdóms í heila sem nefnist ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga. Segðu læknum frá því ef þú hefur haft þessi einkenni áður en meðferð með Imnovid hófst og þú finnur fyrir einhverjum breytingum á þeim.

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 þungaðar 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 að minnsta kosti 4 vikur fyrir upphaf meðferðar, allan tímann meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 4 vikur eftir að meðferð er hætt. Ráðfærðu þig við læknum um hvaða getnaðarvörn hentar þér best.
- mun læknirinn 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 læknirinn sjá til þess að gert sé þungunarpróf fyrir meðferðina, á að minnsta kosti 4 vikna fresti meðan á meðferð stendur og að minnsta kosti 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.

### *Brjóstagjöf*

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. Læknirinn mun gefa þér ráð um hvort þú eigir að hætta brjóstagjöfinni 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).

Læknirinn 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 læknirinn breytt skammtinum af Imnovid eða látið þig hætta á meðferð. Læknirinn 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 læknum, 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 læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita, áður en þú tekur Imnovid, ef þú tekur einhver eftirtalinna lyfja:

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

### **Akstur og notkun véla**

Sumir einstaklingar finna fyrir þreytu, sundli, yfirliðstilfinningu, 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.

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

## Hvenær taka á Imnovid ásamt öðrum lyfjum

### Imnovid ásamt bortezómíbi og dexametasóni

- Sjá nánari upplýsingar um notkun og verkun bortezómíbs og dexametasóns í fylgiseðlum með þeim.
- Imnovid, bortezómíbi og dexametasón eru tekin í „meðferðarlotum“. Hver lota tekur 21 dag (3 vikur).
- Skoðaðu listann hér fyrir neðan til að sjá hvaða lyf þú átt að taka á hverjum degi 3 vikna lotunnar:
  - Á hverjum degi áttu að skoða listann og finna rétta daginn til þess að sjá hvaða lyf þú átt að taka.
  - Suma daga tekur þú öll 3 lyfin, suma daga aðeins 2 eða 1 lyf og suma daga alls ekkert lyf.
- **IMN:** Imnovid; **BOR:** Bortezómíbi; **DEX:** Dexametasón

#### Lotur 1 til 8

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

#### Lotur 9 og áfram

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

- Eftir að hverri 3 vikna lotu er lokið skal hefja þá næstu.

### Imnovid ásamt dexametasóni eingöngu

- Sjá nánari upplýsingar um notkun og verkun dexametasóns í fylgiseðli með því.
- Imnovid og dexametasón eru tekin í „meðferðarlotum“. Hver lota stendur í 28 daga (4 vikur).
- Skoðaðu listann hér fyrir neðan til að sjá hvaða lyf þú átt að taka á hverjum degi 4 vikna lotunnar:
  - Á hverjum degi áttu að skoða listann og finna rétta daginn til þess að sjá hvaða lyf þú átt að taka.
  - Suma daga tekur þú bæði lyfin, suma daga aðeins 1 lyf og suma daga alls ekkert lyf.

- **IMN:** Imnovid; **DEX:** Dexametasón

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

- Eftir að hverri 4 vikna lotu er lokið skal hefja þá næstu.

### Hve mikið Imnovid á að taka með öðrum lyfjum

#### Imnovid ásamt bortezómíbi og dexametasóni

- Ráðlagður upphafsskammtur af Imnovid er 4 mg á sólarhring.
- Ráðlagðan upphafsskammtur af bortezómíbi mun lækjirinn finna út samkvæmt hæð þinni og þyngd (1,3 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs).
- Ráðlagður upphafsskammtur af dexametasóni er 20 mg á sólarhring. Hins vegar, ef þú ert eldri en 75 ára, er ráðlagður upphafsskammtur 10 mg á sólarhring.

#### Imnovid ásamt dexametasóni eingöngu

- Ráðlagður skammtur af Imnovid er 4 mg á sólarhring.
- Ráðlagður upphafsskammtur af dexametasóni er 40 mg á sólarhring. Hins vegar, ef þú ert eldri en 75 ára, er ráðlagður upphafsskammtur 20 mg á sólarhring.

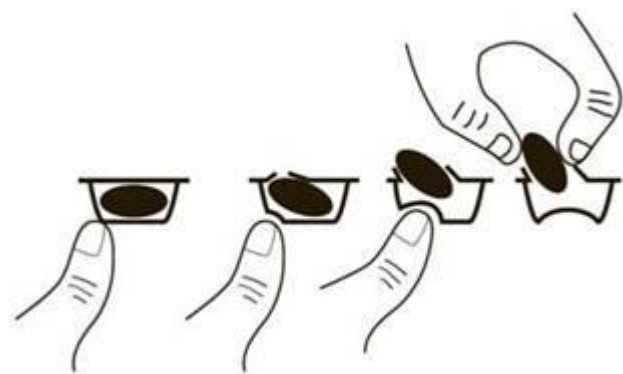
Lækjirinn gæti þurft að minnka skammtinn af Imnovid, bortezómíbi eða dexametasóni eða stöðva meðferðina með einu eða fleirum þessara lyfja með tilliti til niðurstaðna úr blóðrannsóknunum, almenns ástands þíns, annarra lyfja sem þú ert að taka (t.d. cíprófloxasín, enoxasín og flúvoxamín) eða ef þú finnur 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 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.
- Heilbrigðisstarfsmenn, umönnunaraðilar og fjölskyldumeðlimir eiga að nota einnota hanska við meðhöndlun þynnunnar og hylkisins. Hanskana skal svo taka af með varúð, til þess að koma í veg fyrir útsetningu húðarinnar fyrir lyfinu, setja skal þá í lokanlegan pólýetýlen plastpoka og farga þeim í samræmi við gildandi reglur. Hendurnar skal síðan þvo vandlega með sápu og vatni. Konur sem eru þungaðar eða grunar að þær gætu verið þungaðar eiga ekki að meðhöndla þynnuna eða hylkið.
- 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 skilunarmeðferð.

### 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. Hafið 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

**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, kuldaþrollur, hálssærindi, hósti, sár í munni eða önnur einkenni sýkingar (vegna færri 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“).
- Hröð öndun, hraður hjartsláttur, hiti og kuldaþrollur, lítil eða engin þvaglát, ógleði og uppköst, ringlun, meðvitundarleysi (vegna sýkingar í blóði sem kallast sýklasótt, eða vegna sýklasóttarlost).
- Verulegur, viðvarandi eða blóðugur niðurgangur (hugsanlega með magaverkjum eða hita) af völdum bakteríu sem nefnist *Clostridium difficile*.
- 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).
  - Þroti í andliti, vörum, tungu og koki, sem getur valdið öndunarerfiðleikum (vegna alvarlegra tegunda ofnæmisviðbragða sem nefnast ofnæmisjúgur og bráðaofnæmisviðbrögð).
- 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.
- 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.
- Útbreidd útbrot, hár líkamshiti, stækkaðir eitlar og einkenni frá öðrum líffærum (lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum sem einnig er þekkt sem lyfjaofnæmisheilkenni, húðþekjudrepslos eða Stevens-Johnson heilkenni). Hættu að nota pómálíðómíð ef þú færð þessi einkenni og hafðu samband við lækninn eða leitaðu læknishjálpar án tafar. Sjá einnig kafla 2.

**Hættu að taka Imnovid og leitaðu til læknis án tafar, ef þú finnur fyrir einhverjum af þeim alvarlegu aukaverkunum sem fram koma hér að ofan – þú gætir þurft bráða læknishjálp.**

## Aðrar aukaverkanir

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

- Mæði.
- Sýkingar í lungum (lungnabólga og berkjubólga).
- Sýkingar í nefi, ennis- og kinnholum og koki af völdum baktería eða veira.
- Fá rauð blóðkorn, sem getur valdið blóðleysi sem leiðir til þreytu og máttleysis.
- Lítið magn kalíums í blóði (blóðkalíumlækkun), sem gæti valdið máttleysi, vöðvakrömpum, vöðvaverkjum, hjartsláttarónotum, náladofa eða dofa, mæði og skapsveiflum.
- Hár blóðsykur.
- Lystarleysi.
- Hægðatregða, niðurgangur eða ógleði.
- Uppköst.
- Orkuleysi.
- Erfiðleikar við að festa svefn eða halda svefni.
- Sundl, skjálfti.
- Vöðvakippir og vöðvamáttleysi.
- Beinverkir, bakverkir.
- Dofi, náladofi eða sviðatilfinning í húð, verkir í höndum eða fótum (úttaugakvilli í skyntaugum).
- Þroti í líkamanum, þ.m.t. þroti í handleggjum og fótleggjum.

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

- Byltur.
- Blæðing innan höfuðkúpu.
- Minnkuð hæfni til að hreyfa eða finna fyrir (skynjun) höndum, handleggjum, fótum og fótleggjum vegna taugaskemmda (úttaugakvilli í skyntaugum).
- Dofi, kláði og stingir í húð (húðskynstruflanir).
- Tilfinning um að allt hringsnúist, sem veldur því að erfitt er að standa upp og hreyfa sig eðlilega.
- Þroti vegna vökvasöfnunar.
- Ofsakláði.
- Útbrot.
- Kláði í húð.
- Ristill.
- Hraður og óreglulegur hjartsláttur (gáttatif).
- Hjartaáfall (brjóstverkur með leiðni út í handleggi, upp í háls eða kjálka, sviti og mæði, ógleði eða uppköst).
- Brjóstverkur, sýking í brjósti.
- Hækkaður blóðþrýstingur.
- Fækkun rauðra og hvítra blóðkorna og blóðflagna á sama tíma (blóðfrumnafæð), sem eykur tilhneigingu þína til að fá blæðingar og marbletti. Preyta, máttleysi og mæði, einnig er líklegra að þú fái sýkingar.
- Fækkun eitilfrumna (ein tegund af hvítum blóðfrumum), oft af völdum sýkingar (eitilfrumnafæð).
- Lítið magn magnesíums í blóði (blóðmagnesíumlækkun), sem gæti valdið þreytu, almennu máttleysi, vöðvakrömpum og pírringi og getur leitt til lítills magns af kalsíum í blóði (blóðkalsíumlækkun) sem getur valdið dofa eða náladofa í höndum, fótum eða vörum, vöðvakrömpum, vöðvamáttleysi, vægum svima og ringlun.
- Lítið magn fosfats í blóði (blóðfosfatlækkun), sem gæti valdið vöðvamáttleysi og pírringi eða ringlun.
- Mikið magn kalsíums í blóði (blóðkalsíumhækkun), sem gæti valdið seinkuðum viðbrögðum og máttleysi í beinagrindarvöðvum.
- Mikið magn kalíums í blóði, sem gæti valdið óreglulegum hjartslætti.
- Lítið magn natríums í blóði, sem gæti valdið þreytu og rugli, vöðvakippum, krömpum (flogum) eða dáí.
- Mikið magn þvagsýru í blóði sem gæti valdið ákveðinni gerð af liðagigt sem nefnist þvagsýrugigt.
- Lágur blóðþrýstingur, sem gæti valdið sundli eða yfirliði.
- Flensulík einkenni (inflúensa).
- Særindi eða þurrkur í munni.
- Breytt bragðskyn.
- Kviðverkir og þaninn kviður.
- Ringlun.
- Depurð.
- Meðvitundarleysi og yfirlið.
- Ský á augasteini.
- Skemmdir á nýrum.
- Þvagteppa.
- Óeðlileg lifrarpróf.
- Þvagfærasýking, sem getur valdið sviðatilfinningu við þvaglát, eða tíðari þörf fyrir þvaglát.
- Verkur í grindarholi.
- Þyngdartap.



**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 eitraðra efnasambanda út í blóðið (æxlislýsuheilkenni). Þetta getur leitt til truflunar á nýrnastarfsemi.
- Vanvirkni skjaldkirtils sem getur valdið einkennum svo sem þreytu, svefnhöfga, vöðvamáttleysi, hægum hjartslætti og þyngdaraukningu.

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

- Höfnun eftir flutning fastalíffæris (eins og hjarta eða lifur).

### 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 frárennislagnir 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 járnoxíð (E172) og hvítt og svart blek.
- Prentblekið inniheldur: gljálakk, títantvíoxíð (E171), símetikón, própýlenglýkól (E1520) og ammóníumhýdroxíð (E527) (hvítt blek) og gljálakk, svart járnoxíð (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 járnoxíð (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 járnnoxíð (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 pakkningastærðir

Imnovid 1 mg hörð hylki: Dökkblátt ógegnsett lok og gulur ógegnær botn, með áletruninni „POML 1 mg“.

Imnovid 2 mg hörð hylki: Dökkblátt ógegnsett lok og appelsínugulur ógegnær botn, með áletruninni „POML 2 mg“.

Imnovid 3 mg hörð hylki: Dökkblátt ógegnsett lok og grænn ógegnær botn, með áletruninni „POML 3 mg“.

Imnovid 4 mg hörð hylki: Dökkblátt ógegnsett lok og blár ógegnær botn, með áletruninni „POML 4 mg“.

Hver pakkning inniheldur 14 eða 21 hylki. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

### Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

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

Nálgast má ítarlegar og uppfærðar upplýsingar um lyfið með því að skanna QR-kóðann á ytri umbúðunum með snjallsíma. Sömu upplýsingar liggja einnig fyrir á eftirfarandi vefslóð:

[www.imnovid-eu-pil.com](http://www.imnovid-eu-pil.com).

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.

#### **VIÐAUKI IV**

### **VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS**

## **Vísindalegar niðurstöður**

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir pómalídómíð eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um höfnun eftir flutning fastalíffæris úr birtum greinum og aukaverkanatilkyningum, þar sem í nokkrum tilvikum var um nán tímatengsl að ræða og í ljósi sennilegs verkunarháttar, telur PRAC að hægt sé að staðfesta orsakatengsl milli pómalídómíðs og höfnunar eftir flutning fastalíffæris. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda pómalídómíð í samræmi við þetta.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

## **Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins**

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir pómalídómíð telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur pómalídómíð, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.