

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imnovid 1 mg harde capsules
Imnovid 2 mg harde capsules
Imnovid 3 mg harde capsules
Imnovid 4 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Imnovid 1 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 1 mg pomalidomide.

Imnovid 2 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 2 mg pomalidomide.

Imnovid 3 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 3 mg pomalidomide.

Imnovid 4 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 4 mg pomalidomide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Imnovid 1 mg harde capsules

Donkerblauwe, opake dop en gele, opake romp, met het opschrift "POML" in witte inkt en "1 mg" in zwarte inkt, harde gelatine capsule maat 4.

Imnovid 2 mg harde capsules

Donkerblauwe, opake dop en oranje, opake romp, met het opschrift "POML 2 mg" in witte inkt, harde gelatine capsule maat 2.

Imnovid 3 mg harde capsules

Donkerblauwe, opake dop en groene, opake romp, met het opschrift "POML 3 mg" in witte inkt, harde gelatine capsule maat 2.

Imnovid 4 mg harde capsules

Donkerblauwe, opake dop en blauwe, opake romp, met het opschrift “POML 4 mg” in witte inkt, harde gelatine capsule maat 2.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Imnovid in combinatie met dexamethason is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom die eerder minimaal twee andere behandelingsregimes hebben gehad, waaronder zowel lenalidomide als bortezomib, en die tijdens de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart en bewaakt onder toezicht van artsen die ervaren zijn in het behandelen van multipel myeloom.

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 4 mg pomalidomide eenmaal daags oraal in te nemen op dag 1 t/m 21 van herhaalde cycli van 28 dagen. De aanbevolen dosis dexamethason is 40 mg eenmaal daags oraal in te nemen op dag 1, 8, 15 en 22 van elke behandelcyclus van 28 dagen.

Op basis van klinische bevindingen en laboratoriumuitslagen wordt de dosering voortgezet of aangepast.

Behandeling dient te worden gestaakt wanneer ziekteprogressie optreedt.

Aanpassing of onderbreking van de dosis pomalidomide

Instructies voor het onderbreken van de behandeling of het verlagen van de dosis pomalidomide in verband met hematologische bijwerkingen worden in de tabel hieronder weergegeven:

- *Instructies voor aanpassing van de dosis pomalidomide*

Toxiciteit	Dosisaanpassing
<u>Neutropenie</u> ANC* < 0,5 x 10 ⁹ /l of febrile neutropenie (koorts ≥ 38,5°C en ANC < 1 x 10 ⁹ /l)	Behandeling met pomalidomide onderbreken, CBC** wekelijks volgen.
ANC terug tot ≥ 1 x 10 ⁹ /l	Behandeling met pomalidomide hervatten met dagelijks 3 mg.
Bij elke volgende terugval tot < 0,5 x 10 ⁹ /l	Behandeling met pomalidomide onderbreken.
ANC terug tot ≥ 1 x 10 ⁹ /l	Behandeling met pomalidomide hervatten met een dosis die 1 mg lager is dan de voorgaande dosis.
<u>Trombocytopenie</u> Aantal trombocyten < 25 x 10 ⁹ /l	Behandeling met pomalidomide onderbreken, CBC** wekelijks volgen.
Aantal trombocyten terug tot ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Behandeling met pomalidomide hervatten met dagelijks 3 mg.
Bij elke volgende terugval tot < 25 x 10 ⁹ /l	Behandeling met pomalidomide onderbreken.
Aantal trombocyten terug tot ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Behandeling met pomalidomide hervatten met een dosis die 1 mg lager is dan de voorgaande dosis.

*ANC – Absolute Neutrophil Count; **CBC – Complete Blood Count.

Om een nieuwe cyclus met pomalidomide te starten, moet het aantal neutrofielen ≥ 1 x 10⁹/l zijn, en het aantal trombocyten ≥ 50 x 10⁹/l.

In geval van neutropenie dient de arts het gebruik van groeifactoren te overwegen.

Bij andere graad 3 of 4 bijwerkingen die geacht worden verband te houden met pomalidomide dient de behandeling te worden gestaakt. Wanneer volgens het oordeel van de arts de bijwerking is hersteld tot ≤ graad 2, mag de behandeling worden hervat met een dosis die 1 mg lager is dan de voorgaande dosis.

Indien bijwerkingen optreden na dosisverlagingen tot 1 mg dient de behandeling met het geneesmiddel te worden gestaakt.

Onderbreken van of stoppen met pomalidomide dient te worden overwogen voor huiduitslag graad 2-3. Pomalidomide moet worden gestopt in geval van angio-oedeem, huiduitslag graad 4, exfoliatieve of bulleuze uitslag of wanneer het vermoeden van Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) of geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) bestaat, en dient niet te worden hervat na het staken van de behandeling vanwege deze reacties.

Bij gelijktijdige toediening van sterke remmers van CYP1A2 (bijv. ciprofloxacine, enoxacine en fluvoxamine) met pomalidomide, dient de dosis pomalidomide met 50% te worden verlaagd.

- *Instructies voor aanpassing van de dosis dexamethason*

Toxiciteit	Dosisaanpassing
Dyspepsie graad 1-2	Dosering aanhouden en behandelen met histamineblokkers (H ₂ -blokkers) of gelijkwaardig. Met één dosisniveau verlagen als de symptomen aanhouden.
Dyspepsie ≥ graad 3	Dosering onderbreken tot de symptomen onder controle zijn. H ₂ -blokker of gelijkwaardig toevoegen en bij hervatting de dosis met één dosisniveau verlagen.

Toxiciteit	Dosisaanpassing
Oedeem \geq graad 3	Diuretica gebruiken naar behoefte en dosis met één dosisniveau verlagen.
Verwardheid of stemmingsverandering \geq graad 2	Dosering onderbreken tot de symptomen zijn verdwenen. Wanneer de dosering wordt hervat, de dosis met één dosisniveau verlagen.
Spierzwakte \geq graad 2	Dosering onderbreken tot spierzwakte \leq graad 1. Bij hervatting de dosis met één dosisniveau verlagen.
Hyperglykemie \geq graad 3	De dosis met één dosisniveau verlagen. Indien nodig behandelen met insuline of orale bloedglucoseverlagende middelen.
Acute pancreatitis	Het behandelingsregime met dexamethason van de patiënt stoppen.
Andere ernstige ongewenste reacties \geq graad 3 die verband houden met dexamethason	De dosering dexamethason stoppen totdat de bijwerking hersteld is tot \leq graad 2. Bij hervatting de dosis met één dosisniveau verlagen.

Verlaging dosisniveaus voor dexamethason:

Verlaging dosisniveaus (leeftijd \leq 75 jaar): startdosis 40 mg; dosisniveau-1 20 mg; dosisniveau-2 10 mg op dag 1, 8, 15 en 22 van elke behandelcyclus van 28 dagen.

Verlaging dosisniveaus (leeftijd $>$ 75 jaar): startdosis 20 mg; dosisniveau-1 12 mg; dosisniveau-2 8 mg op dag 1, 8, 15 en 22 van elke behandelcyclus van 28 dagen.

Als het herstellen van toxiciteiten langer duurt dan 14 dagen, wordt de dosis dexamethason met één dosisniveau verlaagd.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing voor pomalidomide nodig. Voor patiënten met een leeftijd $>$ 75 jaar is de aanvangsdosering dexamethason 20 mg eenmaal daags op dag 1, 8, 15 en 22 van elke behandelcyclus van 28 dagen.

Leverfunctiestoornis

Patiënten met totaal serumbilirubine $>$ 2,0 mg/dl werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken. Leverfunctiestoornis heeft een bescheiden effect op de farmacokinetiek van pomalidomide (zie rubriek 5.2). Voor patiënten met een leverfunctiestoornis zoals gedefinieerd door de Child-Pugh-criteria is geen aanpassing van de startdosis van pomalidomide vereist. Patiënten met een leverfunctiestoornis dienen echter zorgvuldig te worden gecontroleerd op bijwerkingen en, indien nodig, dient de dosis pomalidomide te worden verlaagd of de toediening ervan te worden onderbroken.

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van pomalidomide nodig voor patiënten met een nierfunctiestoornis. Op hemodialyседagen dienen patiënten hun dosis pomalidomide na de hemodialyse in te nemen.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van pomalidomide bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 17 jaar voor de indicatie multipel myeloom.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Innové harde capsules dienen elke dag op hetzelfde tijdstip oraal te worden ingenomen. De capsules mogen niet worden geopend of gebroken en er mag niet op worden gekauwd (zie rubriek 6.6). De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt, bij voorkeur met water, met of zonder voedsel. Als

de patiënt op een dag een dosis pomalidomide vergeet in te nemen, dan dient hij/zij de normale voorgeschreven dosis volgens het schema op de volgende dag in te nemen. Patiënten mogen de dosis niet aanpassen om een gemiste dosis op voorgaande dagen in te halen.

Het is aanbevolen slechts op één uiteinde van de capsule te drukken om deze uit de blisterverpakking te verwijderen. Hierdoor verkleint u het risico dat de capsule vervormt of breekt.

4.3 Contra-indicaties

- Zwangerschap.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij wordt voldaan aan alle voorwaarden van het Programma ter voorkoming van zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Mannelijke patiënten die niet in staat zijn om de vereiste anticonceptiemaatregelen te nemen of die zich hier niet aan kunnen houden (zie rubriek 4.4).
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Teratogeniciteit

Pomalidomide mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, omdat een teratogeen effect wordt verwacht. Pomalidomide is structureel verwant aan thalidomide. Thalidomide is een bekende, bij de mens teratogene stof die ernstige, levensbedreigende aangeboren afwijkingen veroorzaakt. Pomalidomide is teratogeen gebleken in zowel ratten als konijnen bij toediening in de periode dat de belangrijkste organen worden gevormd (zie rubriek 5.3).

Alle patiënten moeten voldoen aan de voorwaarden van het Programma ter voorkoming van zwangerschap, tenzij er betrouwbaar bewijs is dat de patiënt niet zwanger kan worden.

Criteria voor vrouwen die niet zwanger kunnen worden

Een vrouwelijke patiënt of een vrouwelijke partner van een mannelijke patiënt wordt geacht niet zwanger te kunnen worden als zij aan ten minste één van de volgende criteria voldoet:

- Leeftijd ≥ 50 jaar en door natuurlijke oorzaak ≥ 1 jaar niet gemenstrueerd (het uitblijven van de menstruatie na kankertherapie of in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, sluit de mogelijkheid van zwangerschap niet uit)
- Prematuur falen van de ovariumfunctie, bevestigd door een gynaecoloog
- Eerdere bilaterale salpingo-oöforectomie of hysterectomie
- XY-genotype, Turner-syndroom, agenesie van de uterus.

Counseling

Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, is pomalidomide gecontra-indiceerd, tenzij aan alle volgende criteria wordt voldaan:

- Zij begrijpt het verwachte teratogene risico voor het ongeboren kind
- Zij begrijpt de noodzaak van effectieve anticonceptie, zonder onderbreking, vanaf 4 weken vóór aanvang van de behandeling, gedurende de hele behandeling en tot 4 weken na het einde van de behandeling
- Zelfs als een vrouw die zwanger kan worden niet menstrueert, moet zij alle adviezen met betrekking tot effectieve anticonceptie opvolgen
- Zij moet in staat zijn zich te houden aan effectieve anticonceptiemaatregelen
- Zij is geïnformeerd over de potentiële gevolgen van zwangerschap en over de noodzaak om snel een arts te raadplegen wanneer er een kans op zwangerschap bestaat, en zij begrijpt deze informatie

- Zij begrijpt de noodzaak om met de behandeling te beginnen zodra zij pomalidomide na een negatieve zwangerschapstest heeft gekregen
- Zij begrijpt de noodzaak om - behalve bij bevestigde tubaire sterilisatie - eenmaal per 4 weken een zwangerschapstest te ondergaan en stemt ermee in dat dit gebeurt
- Zij bevestigt dat ze de gevaren en noodzakelijke voorzorgsmaatregelen die gepaard gaan met het gebruik van pomalidomide begrijpt.

Degene die het geneesmiddel voorschrijft, moet zich bij vrouwen die zwanger kunnen worden van de volgende zaken verzekeren:

- Dat de patiënt zich houdt aan de voorwaarden van het Programma ter voorkoming van zwangerschap, inclusief een bevestiging dat zij deze voorwaarden voldoende heeft begrepen
- Dat de patiënt de hierboven genoemde voorwaarden heeft geaccepteerd.

Bij mannelijke patiënten die pomalidomide innemen, hebben farmacokinetische gegevens aangetoond dat pomalidomide aanwezig is in menselijk sperma tijdens de behandeling. Als voorzorgsmaatregel, en rekening houdend met speciale populaties met een potentieel verlengde eliminatietijd zoals leverfunctiestoornis, moeten alle mannelijke patiënten die pomalidomide innemen voldoen aan de volgende voorwaarden:

- Hij begrijpt het verwachte teratogene risico wanneer hij seksueel contact heeft met een zwangere vrouw of een vrouw die zwanger kan worden
- Hij begrijpt de noodzaak om een condoom te gebruiken als hij seksueel contact heeft met een zwangere vrouw, of met een vrouw die zwanger kan worden en die geen effectieve anticonceptie gebruikt, tijdens de hele behandelingsduur, bij onderbreking van de dosering, en gedurende 7 dagen na het onderbreken en/of staken van de behandeling. Ook mannen die een vasectomie hebben ondergaan, dienen een condoom te gebruiken als zij seksueel actief zijn met een zwangere vrouw of met een vrouw die zwanger kan worden, omdat zaadvloeistof zonder zaadcellen nog altijd pomalidomide kan bevatten.
- Hij begrijpt dat als zijn vrouwelijke partner zwanger wordt terwijl hij pomalidomide inneemt of in de 7 dagen nadat hij is gestopt met het innemen van pomalidomide, hij zijn behandelend arts direct hiervan op de hoogte moet brengen, en dat wordt aangeraden om de vrouwelijke partner voor beoordeling en advies door te verwijzen naar een arts die gespecialiseerd is in of ervaring heeft met teratologie.

Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten vanaf 4 weken vóór aanvang van de behandeling, gedurende de behandeling en tot 4 weken na de behandeling met pomalidomide, en zelfs bij onderbreking van de dosering, een effectieve anticonceptiemethode toepassen, tenzij de patiënt zich verplicht tot volledige en voortdurende onthouding, waarbij deze verplichting maandelijks bevestigd moet worden. Als de patiënt nog geen effectieve anticonceptie toepast, moet zij voor advies over anticonceptie worden doorverwezen naar een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die geschoold is op dit gebied, zodat anticonceptie kan worden gestart.

De volgende methoden kunnen worden beschouwd als voorbeelden van geschikte anticonceptiemethoden:

- Implantaat
- Spiraaltje waaruit levonorgestrel vrijkomt (intra-uterien systeem)
- Depot medroxyprogesteronacetaat
- Tubaire sterilisatie
- Uitsluitend geslachtsgemeenschap met een mannelijke partner die is gesteriliseerd d.m.v. vasectomie, waarbij de vasectomie moet worden bevestigd door twee negatieve sperma-onderzoeken
- Ovulatiereemmende anticonceptiepil met alleen progesteron (d.w.z. desogestrel)

Vanwege het verhoogde risico op veneuze trombo-embolie bij patiënten met multipel myeloom die pomalidomide en dexamethason gebruiken, worden gecombineerde orale anticonceptiva niet aangeraden (zie ook rubriek 4.5). Als de patiënt momenteel een gecombineerd oraal anticonceptivum gebruikt, dient zij over te gaan op één van de effectieve anticonceptiemethoden die hierboven staan vermeld. Het risico op veneuze trombo-embolie blijft na het stoppen met een gecombineerd oraal anticonceptivum nog 4–6 weken voortduren. De werkzaamheid van anticonceptieve steroïden kan verminderd zijn tijdens gelijktijdige behandeling met dexamethason (zie rubriek 4.5).

Implantaten en spiraaltjes waaruit levonorgestrel vrijkomt, zijn geassocieerd met een verhoogd risico op infectie bij het inbrengen en onregelmatige vaginale bloedingen. Profylactische antibiotica dienen te worden overwogen, in het bijzonder bij patiënten met neutropenie.

Het inbrengen van spiraaltjes waaruit koper vrijkomt, wordt over het algemeen niet aangeraden vanwege het potentiële risico op infectie bij het inbrengen en menstrueel bloedverlies, hetgeen gevaarlijk kan zijn voor patiënten met ernstige neutropenie of ernstige trombocytopenie.

Zwangerschapstesten

In overeenstemming met de lokale praktijk moeten zwangerschapstesten met een minimale gevoeligheid van 25 mIE/ml onder medisch toezicht worden uitgevoerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden, zoals hieronder aangegeven. Deze eis geldt ook voor vrouwen die zwanger kunnen worden en volledige en voortdurende onthouding betrachten. De zwangerschapstest, het voorschrijven en de verstrekking van het geneesmiddel vinden bij voorkeur op één en dezelfde dag plaats. De verstrekking van pomalidomide aan vrouwen die zwanger kunnen worden, dient binnen 7 dagen na het voorschrijven plaats te vinden.

Voorafgaand aan het starten van de behandeling

Een zwangerschapstest moet onder medisch toezicht worden uitgevoerd tijdens het bezoek aan de arts waarbij pomalidomide wordt voorgeschreven, of in de 3 dagen voorafgaand aan het bezoek aan de voorschrijvend arts als de patiënt gedurende ten minste 4 weken effectieve anticonceptie heeft toegepast. De test moet verzekeren dat de patiënt niet zwanger is wanneer zij begint met de behandeling met pomalidomide.

Follow-up en einde van de behandeling

Behalve bij bevestigde tubaire sterilisatie moet elke 4 weken opnieuw een zwangerschapstest worden uitgevoerd onder medisch toezicht, inclusief 4 weken na het einde van de behandeling. Deze zwangerschapstesten dienen te worden uitgevoerd op de dag van het bezoek waarop pomalidomide wordt voorgeschreven of in de drie daaraan voorafgaande dagen.

Aanvullende voorzorgsmaatregelen

Patiënten moeten voorgelicht worden om dit geneesmiddel nooit aan iemand anders te geven en om alle ongebruikte capsules aan het einde van de behandeling in te leveren bij de apotheek.

Patiënten mogen gedurende de behandeling (met inbegrip van onderbrekingen van de dosering) en gedurende 7 dagen na het staken van de behandeling met pomalidomide geen bloed, zaad of sperma doneren.

Voorlichtingsmateriaal, beperkingen met betrekking tot voorschrijving en verstrekking

Om patiënten te helpen ervoor te zorgen dat er geen foetus wordt blootgesteld aan pomalidomide zal de vergunninghouder voorlichtingsmateriaal leveren aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, om de waarschuwingen over de verwachte teratogeniciteit van pomalidomide opnieuw te benadrukken, om advies te geven over anticonceptie vóór aanvang van de behandeling en begeleiding te geven met betrekking tot de noodzaak van zwangerschapstesten. De voorschrijvende arts moet de patiënt informeren over het verwachte teratogene risico en de strikte maatregelen met betrekking tot

zwangerschapspreventie zoals gespecificeerd in het Programma ter voorkoming van zwangerschap. Hij/zij moet patiënten voorzien van een passende informatiebrochure voor patiënten, patiëntenkaart en/of equivalent hulpmiddel in overeenstemming met het nationaal geïmplementeerde patiëntenkaartsysteem. Een nationaal gecontroleerd distributiesysteem is in samenwerking met elke nationale bevoegde autoriteit geïmplementeerd. Het gecontroleerde distributiesysteem omvat het gebruik van een patiëntenkaart en/of equivalent hulpmiddel voor controle op het voorschrijven en/of verstrekken en voor het verzamelen van gedetailleerde gegevens met betrekking tot de indicatie om het off-labelgebruik binnen het nationale gebied te bewaken. De zwangerschapstest, het voorschrijven en de verstrekking van het geneesmiddel vinden bij voorkeur op één en dezelfde dag plaats. De verstrekking van pomalidomide aan vrouwen die zwanger kunnen worden, dient binnen 7 dagen na het voorschrijven en na een negatieve zwangerschapstest onder medisch toezicht plaats te vinden. Vrouwen die zwanger kunnen worden, kunnen een voorschrift krijgen voor een periode van maximaal 4 weken. Alle andere patiënten kunnen een voorschrift krijgen voor een periode van maximaal 12 weken.

Hematologische voorvallen

Neutropenie is de hematologische graad 3 of 4 bijwerking die het vaakst werd gemeld bij patiënten met recidiverend/refractair multipel myeloom, gevolgd door anemie en trombocytopenie. Patiënten dienen regelmatig te worden gecontroleerd op hematologische bijwerkingen, voornamelijk neutropenie. Patiënten dienen te worden geadviseerd febrile episodes direct te melden. Artsen moeten alert zijn op bloedingsverschijnselen, met inbegrip van epistaxis, voornamelijk bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het risico op bloedingen verhogen (zie rubriek 4.8). Een volledig bloedbeeld moet worden uitgevoerd in de uitgangssituatie, gedurende de eerste 8 weken elke week en daarna elke maand. Het kan nodig zijn de dosis aan te passen (zie rubriek 4.2). Het kan zijn dat patiënten ondersteuning nodig hebben in de vorm van bloedproducten en/of groeifactoren.

Trombo-embolische voorvallen

Patiënten die pomalidomide in combinatie met dexamethason kregen, hebben veneuze trombo-embolische voorvallen ontwikkeld (vooral diepe veneuze trombose en longembolie) en arteriële trombotische voorvallen (myocardinfarct en cerebrovasculair accident). Patiënten met bekende risicofactoren voor trombo-embolie – waaronder eerdere trombose – dienen nauwlettend te worden gecontroleerd. Men dient stappen te ondernemen om te proberen alle beïnvloedbare risicofactoren (bijv. roken, hypertensie en hyperlipidemie) tot een minimum te beperken. Patiënten en artsen wordt aangeraden goed te letten op de klachten en symptomen van trombo-embolie. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden medische hulp in te roepen als zij symptomen ontwikkelen zoals kortademigheid, pijn op de borst of zwelling van armen of benen. Anticoagulatiebehandeling (tenzij gecontra-indiceerd) wordt aangeraden (bijvoorbeeld acetylsalicylzuur, warfarine, heparine of clopidogrel), in het bijzonder voor patiënten met bijkomende risicofactoren voor trombose. Een beslissing om profylactische maatregelen te nemen, moet worden genomen na zorgvuldige beoordeling van de voor elke patiënt afzonderlijke onderliggende risicofactoren. In klinisch onderzoek kregen patiënten profylactisch acetylsalicylzuur of een andere anticoagulatiebehandeling. Het gebruik van erytropoëtische middelen houdt een risico in van trombotische voorvallen, waaronder trombo-embolie. Daarom dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij het gebruik van erytropoëtische middelen, of andere middelen die het risico op trombo-embolische voorvallen kunnen verhogen.

Perifere neuropathie

Patiënten met bestaande perifere neuropathie van \geq graad 2 werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken met pomalidomide. Gepaste voorzichtigheid is geboden wanneer wordt overwogen om dergelijke patiënten met pomalidomide te behandelen.

Significante hartfunctiestoornis

Patiënten met significante hartfunctiestoornis (congestief hartfalen NYHA klasse III of IV (NYHA: *New York Heart Association*); myocardinfarct binnen 12 maanden voor de aanvang van het onderzoek; instabiele of slecht onder controle zijnde angina pectoris) werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken met pomalidomide. Gevallen van hartfalen zijn gemeld, waaronder congestief hartfalen en longoedeem (zie rubriek 4.8), voornamelijk bij patiënten met reeds bestaande hartziekte of cardiale risicofactoren. Gepaste voorzichtigheid is geboden wanneer wordt overwogen om dergelijke patiënten met pomalidomide te behandelen, waaronder periodieke controle op verschijnselen of symptomen van hartfalen.

Tumorlysisyndroom

Patiënten die vóór de behandeling een hoge tumorlast hebben, ondervinden het grootste risico op tumorlysisyndroom. Deze patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden en gepaste maatregelen dienen genomen te worden.

Tweede primaire kwaadaardige tumoren

Er zijn tweede primaire kwaadaardige tumoren, zoals niet-melanoom huidkanker, gemeld bij patiënten die pomalidomide kregen (zie rubriek 4.8). Artsen dienen patiënten zorgvuldig te evalueren vóór en tijdens de behandeling met behulp van standaard kankerscreening op het optreden van tweede primaire kwaadaardige tumoren en behandeling in te stellen conform de indicatie.

Allergische reacties en ernstige huidreacties

Angio-oedeem en ernstige huidreacties, waaronder SJS, TEN en DRESS, zijn gemeld bij het gebruik van pomalidomide (zie rubriek 4.8). Degene die het geneesmiddel voorschrijft, moet de patiënt informeren over de tekenen en symptomen van deze reacties en moet aangeven dat de patiënt onmiddellijk medische hulp moet inroepen indien dergelijke symptomen zich bij hem of haar voordoen. Pomalidomide moet worden gestopt bij exfoliatieve of bulleuze rash of wanneer het vermoeden van SJS, TEN of DRESS bestaat, en dient niet te worden hervat na het stoppen van de behandeling ten gevolge van deze reacties. Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige allergische reacties in verband met een behandeling met thalidomide of lenalidomide werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken. Dergelijke patiënten kunnen een groter risico op overgevoelighedsreacties hebben en dienen geen pomalidomide te krijgen. Bij graad 2-3 huiduitslag moet overwogen worden om de toediening van pomalidomide te onderbreken of stop te zetten. Bij angio-oedeem, moet de behandeling definitief worden stopgezet.

Duizeligheid en verwardheid

Duizeligheid en verwardheid zijn gemeld met pomalidomide. Patiënten moeten situaties vermijden waarin duizeligheid of verwardheid een probleem kan zijn en mogen geen andere geneesmiddelen innemen die duizeligheid of verwardheid kunnen veroorzaken zonder eerst medisch advies in te winnen.

Interstitiële longziekte (ILD)

ILD en gerelateerde gebeurtenissen, waaronder gevallen van pneumonitis, zijn waargenomen met pomalidomide. Patiënten bij wie longsymptomen acuut ontstaan of op onverklaarbare wijze verergeren, moeten zorgvuldig onderzocht worden om ILD uit te sluiten. Zolang deze symptomen onderzocht worden, moet pomalidomide onderbroken worden en als ILD wordt bevestigd, moet een gepaste behandeling worden ingesteld. De toediening van pomalidomide mag alleen worden hervat na een grondige evaluatie van de voordelen en risico's.

Leverstoornissen

Bij patiënten die met pomalidomide behandeld werden, zijn duidelijke verhogingen waargenomen van de alanineaminotransferase- en bilirubineniveaus (zie rubriek 4.8). Er zijn ook gevallen van hepatitis geweest die tot stopzetting van de behandeling met pomalidomide hebben geleid. Het wordt aanbevolen de leverfunctie regelmatig te controleren tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling met pomalidomide en vervolgens wanneer dit klinisch is aangewezen.

Infecties

Reactivatie van hepatitis B is zelden gerapporteerd bij patiënten die eerder zijn geïnfecteerd met het hepatitis B-virus (HBV) en die pomalidomide krijgen in combinatie met dexamethason. Sommige van deze gevallen hebben zich verder ontwikkeld tot acuut leverfalen, resulterend in het staken van de behandeling met pomalidomide. De hepatitis B-virus status dient te worden vastgesteld alvorens behandeling met pomalidomide in te stellen. Voor patiënten die positief voor HBV-infectie testen wordt overleg met een arts die ervaring heeft in de behandeling van hepatitis B aangeraden. Men dient voorzichtig te zijn wanneer pomalidomide in combinatie met dexamethason wordt gebruikt bij patiënten die eerder werden geïnfecteerd met HBV, inclusief patiënten die anti-HBc-positief maar HBsAg-negatief zijn. Deze patiënten dienen tijdens de gehele behandeling nauwlettend te worden gevolgd voor verschijnselen en symptomen van actieve HBV-infectie.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule en is dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van pomalidomide op andere geneesmiddelen

Pomalidomide veroorzaakt naar verwachting geen klinisch relevante farmacokinetische geneesmiddeleninteracties die zijn toe te schrijven aan inhibitie of inductie van P450-iso-enzymen, of inhibitie van transporters, wanneer het gelijktijdig met substraten van deze enzymen of transporters wordt toegediend. Het potentieel voor zulke geneesmiddeleninteracties, met inbegrip van de potentiële invloed van pomalidomide op de farmacokinetiek van gecombineerde orale anticonceptiva, is niet klinisch onderzocht (zie rubriek 4.4: 'Teratogeniciteit').

Effect van andere geneesmiddelen op pomalidomide

Pomalidomide wordt voor een deel gemetaboliseerd door CYP1A2 en CYP3A4/5. Het is ook een substraat van P-glycoproteïne. Gelijktijdige toediening van pomalidomide en de sterke CYP3A4/5- en P-gp-remmer ketoconazol of de sterke CYP3A4/5-inductor carbamazepine had geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan pomalidomide. Gelijktijdige toediening van de sterke CYP1A2-remmer fluvoxamine en pomalidomide in aanwezigheid van ketoconazol verhoogde de gemiddelde blootstelling aan pomalidomide met 107%, met een 90% betrouwbaarheidsinterval [91% tot 124%], ten opzichte van pomalidomide plus ketoconazol. In een tweede onderzoek betreffende het evalueren van de bijdrage van een CYP1A2-remmer alleen aan wijzigingen in het metabolisme, verhoogde de gelijktijdige toediening van fluvoxamine alleen met pomalidomide de gemiddelde blootstelling aan pomalidomide met 125%, met een 90% betrouwbaarheidsinterval [98% tot 157%], ten opzichte van pomalidomide alleen. Als sterke remmers van CYP1A2 (bijv. ciprofloxacine, enoxacine en fluvoxamine) gelijktijdig met pomalidomide worden toegediend, dient de dosis pomalidomide met 50% te worden verlaagd.

Dexamethason

Gelijktijdige toediening van meerdere doses tot maximaal 4 mg pomalidomide en 20 mg tot 40 mg dexamethason (een zwakke tot matig sterke inductor van meerdere CYP-enzymen, waaronder CYP3A) aan patiënten met multipel myeloom had geen effect op de farmacokinetiek van pomalidomide, vergeleken met toediening van alleen pomalidomide.

Het effect van dexamethason op warfarine is onbekend. Nauwkeurige controle van de warfarineconcentratie tijdens de behandeling wordt aangeraden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken. Als een met pomalidomide behandelde vrouw zwanger wordt, moet de behandeling worden gestopt en moet de patiënt voor beoordeling en advies worden doorverwezen naar een arts die gespecialiseerd of ervaren is in teratologie. Wanneer een partner van een mannelijke patiënt die pomalidomide gebruikt zwanger wordt, wordt aanbevolen de vrouwelijke partner voor beoordeling en advies door te verwijzen naar een arts die gespecialiseerd of ervaren is in teratologie. Pomalidomide is in menselijk sperma aanwezig. Als voorzorgsmaatregel moeten alle mannelijke patiënten die pomalidomide innemen tijdens de hele behandelingsduur, tijdens onderbreking van de dosering en gedurende 7 dagen na het einde van de behandeling een condoom gebruiken als hun partner zwanger is of zwanger kan worden en geen anticonceptie toepast (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Zwangerschap

Een teratogeen effect van pomalidomide bij mensen is te verwachten. Pomalidomide is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden, behalve wanneer aan alle voorwaarden voor het voorkomen van zwangerschap is voldaan (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of pomalidomide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Pomalidomide is, na toediening aan de moeder, gedetecteerd in de melk van zogende ratten. Vanwege het potentieel voor bijwerkingen van pomalidomide in zuigelingen, moet er worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt dan wel behandeling met het geneesmiddel moet worden stopgezet, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er is vastgesteld dat pomalidomide een negatieve invloed heeft op de vruchtbaarheid en bij dieren teratogeen is. Pomalidomide passeerde de placenta en werd gedetecteerd in foetaal bloed na toediening aan zwangere konijnen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pomalidomide heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid, verminderd bewustzijn, verwardheid en duizeligheid zijn gemeld bij gebruik van pomalidomide. Als patiënten hier last van hebben, dienen zij te worden geïnstrueerd om geen voertuigen te besturen, machines te bedienen of gevaarlijke taken uit te voeren terwijl zij worden behandeld met pomalidomide.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen in klinische onderzoeken waren bloed- en lymfestelselaandoeningen, onder andere anemie (45,7%), neutropenie (45,3%) en trombocytopenie (27%); algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen, onder andere vermoeidheid (28,3%), pyrexie (21%) en perifeer oedeem (13%); en infecties en parasitaire aandoeningen, onder andere pneumonie (10,7%). Perifere neuropathie werd als bijwerking gemeld bij 12,3% van de patiënten en veneuze embolische of trombotische bijwerkingen (VTE) werden gemeld bij 3,3% van de patiënten. De vaakst gemelde graad 3 of 4 bijwerkingen behoren tot de bloed- en lymfestelselaandoeningen, onder andere neutropenie (41,7%), anemie (27%) en trombocytopenie (20,7%); tot de infecties en parasitaire aandoeningen, onder andere pneumonie (9%); en tot de algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen, onder andere vermoeidheid (4,7%), pyrexie (3%) en perifeer oedeem (1,3%). De vaakst gemelde ernstige bijwerking was pneumonie (9,3%). Andere ernstige bijwerkingen die werden gemeld zijn febriele neutropenie (4%), neutropenie (2,0%), trombocytopenie (1,7%) en VTE (1,7%).

Bijwerkingen leken vaker voor te komen in de eerste 2 cycli van de behandeling met pomalidomide.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die werden waargenomen bij patiënten die werden behandeld met pomalidomide plus dexamethason zijn in Tabel 1 hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentie, voor alle bijwerkingen en voor de graad 3 of 4 bijwerkingen.

De vermelde frequenties van bijwerkingen zijn de frequenties die zijn gemeld in de behandelgroep van onderzoek CC-4047-MM-003 die pomalidomide plus dexamethason kreeg (n = 302) en die afkomstig zijn van postmarketinggegevens. Binnen elke SOC en frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequenties worden in overeenstemming met de geldende richtlijnen als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); en soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabel 1. Bijwerkingen waargenomen bij patiënten die werden behandeld met pomalidomide plus dexamethason

Systeem/orgaanklasse/ Voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Graad 3-4 bijwerkingen/Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Pneumonie (bacteriële, virale en schimmelinfecties, inclusief opportunistische infecties) <u>Vaak</u> Neutropenische sepsis, bronchopneumonie, bronchitis, ademhalingsweginfectie, bovenste luchtweginfectie, nasofaryngitis, herpes zoster <u>Niet bekend</u> Hepatitis B-reactivatie	<u>Vaak</u> Neutropenische sepsis, pneumonie (bacteriële, virale en schimmelinfecties, inclusief opportunistische infecties), bronchopneumonie, ademhalingsweginfectie, bovenste luchtweginfectie <u>Soms</u> Bronchitis, herpes zoster <u>Niet bekend</u> Hepatitis B-reactivatie

Systeem/orgaanklasse/ Voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Graad 3-4 bijwerkingen/Frequentie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	<u>Soms</u> Basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid	<u>Soms</u> Basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Neutropenie, trombocytopenie Leukopenie, anemie <u>Vaak</u> Febriële neutropenie, pancytopenie*	<u>Zeer vaak</u> Neutropenie, trombocytopenie, anemie <u>Vaak</u> Febriële neutropenie, leukopenie, pancytopenie*
Immuunsysteem-aandoeningen	<u>Vaak</u> Angio-oedeem*, urticaria*	<u>Soms</u> Angio-oedeem*, urticaria*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<u>Zeer vaak</u> Verminderde eetlust <u>Vaak</u> Hyperkaliëmie, hyponatriëmie, hyperurikemie* <u>Soms</u> Tumorlyssyndroom*	<u>Vaak</u> Hyperkaliëmie, hyponatriëmie, hyperurikemie* <u>Soms</u> Verminderde eetlust, tumorlyssyndroom*
Psychische stoornissen	<u>Vaak</u> Verwarde toestand	<u>Vaak</u> Verwarde toestand
Zenuwstelsel-aandoeningen	<u>Vaak</u> Verminderd bewustzijn, perifere sensorische neuropathie, duizeligheid, tremor, intracraniale bloeding* <u>Soms</u> Cerebrovasculair accident*	<u>Vaak</u> Verminderd bewustzijn <u>Soms</u> Perifere sensorische neuropathie, duizeligheid, tremor, cerebrovasculair accident*, intracraniale bloeding*
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<u>Vaak</u> Vertigo	<u>Vaak</u> Vertigo
Hartaandoeningen	<u>Vaak</u> Hartfalen*, atriumfibrillatie*, myocardinfarct*	<u>Vaak</u> Hartfalen*, atriumfibrillatie* <u>Soms</u> Myocardinfarct*
Bloedvat-aandoeningen	<u>Vaak</u> Diepe veneuze trombose	<u>Soms</u> Diepe veneuze trombose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Dyspneu, hoesten <u>Vaak</u> Longembolie, epistaxis*, interstitiële longziekte*	<u>Vaak</u> Dyspneu <u>Soms</u> Longembolie, hoesten, epistaxis*, interstitiële longziekte*

Systeem/orgaanklasse/ Voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Graad 3-4 bijwerkingen/Frequentie
Maagdarmstelsel- aandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Diarree, nausea, constipatie <u>Vaak</u> Braken, gastro-intestinale hemorragie	<u>Vaak</u> Diarree, braken, constipatie <u>Soms</u> Nausea, gastro-intestinale hemorragie
Lever- en galaandoeningen	<u>Soms</u> Hyperbilirubinemie, hepatitis*	<u>Soms</u> Hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuid- aandoeningen	<u>Vaak</u> Rash, pruritus <u>Niet bekend</u> Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen* Toxische epidermale necrolyse* Stevens-Johnson-syndroom*	<u>Vaak</u> Rash <u>Niet bekend</u> Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen* Toxische epidermale necrolyse* Stevens-Johnson-syndroom*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Botpijn, spierspasmen	<u>Vaak</u> Botpijn <u>Soms</u> Spierspasmen
Nier- en urineweg- aandoeningen	<u>Vaak</u> Renaal falen, urineretentie	<u>Vaak</u> Renaal falen <u>Soms</u> Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<u>Vaak</u> Bekkenpijn	<u>Vaak</u> Bekkenpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	<u>Zeer vaak</u> Vermoeidheid, pyrexie, oedeem perifeer	<u>Vaak</u> Vermoeidheid, pyrexie, oedeem perifeer
Onderzoeken	<u>Vaak</u> Neutrofielentelling verlaagd, witte bloedceltelling verlaagd, plaatjestelling verlaagd, alanine- aminotransferase verhoogd, urinezuur in het bloed verhoogd*	<u>Vaak</u> Neutrofielentelling verlaagd, witte bloedceltelling verlaagd, plaatjestelling verlaagd, alanine-aminotransferase verhoogd <u>Soms</u> Urinezuur in het bloed verhoogd*

* Vastgesteld aan de hand van postmarketinggegevens, waarbij de frequenties gebaseerd zijn op gegevens uit klinisch onderzoek.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Teratogeniciteit

Pomalidomide is structureel verwant aan thalidomide. Thalidomide is een bekende, bij de mens teratogene werkzame stof die ernstige, levensbedreigende aangeboren afwijkingen veroorzaakt. Pomalidomide is teratogeen gebleken in zowel ratten als konijnen, wanneer het werd toegediend in de periode dat de belangrijkste organen worden gevormd (zie rubrieken 4.6 en 5.3). Als pomalidomide tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, is een teratogeen effect van pomalidomide bij de mens te verwachten (zie rubriek 4.4).

Neutropenie en trombocytopenie

Neutropenie trad op bij 45,3% van de patiënten die werden behandeld met pomalidomide plus een lage dosis dexamethason (Pom + LD-Dex), en bij 19,5% van de patiënten die werden behandeld met hoge dosis dexamethason (HD-Dex). Neutropenie was graad 3 of 4 bij 41,7% van de patiënten die werden behandeld met Pom + LD-Dex, vergeleken met 14,8% van de patiënten die werden behandeld met HD-Dex. Bij patiënten die werden behandeld met Pom + LD-Dex was neutropenie soms ernstig (2,0% van de patiënten), leidde niet tot het staken van de behandeling, en was geassocieerd met onderbreking van de behandeling bij 21,0% van de patiënten, en met dosisverlaging bij 7,7% van de patiënten.

Febriële neutropenie (FN) trad op bij 6,7% van de patiënten die werden behandeld met Pom + LD-Dex en bij geen van de patiënten die werden behandeld met HD-Dex. Alle febriële neutropenieën werden gemeld als graad 3 of 4. FN werd bij 4,0% van de patiënten als ernstig gemeld. FN was bij 3,7% van de patiënten geassocieerd met onderbreking van de dosering, bij 1,3% van de patiënten met dosisverlaging en in geen enkel geval met het staken van de behandeling.

Trombocytopenie trad op bij 27,0% van de patiënten die werden behandeld met Pom + LD-Dex en bij 26,8% van de patiënten die werden behandeld met HD-Dex. Trombocytopenie was van graad 3 of 4 bij 20,7% van de patiënten die werden behandeld met Pom + LD-Dex en bij 24,2% van de patiënten die werden behandeld met HD-Dex. Bij patiënten die werden behandeld met Pom + LD-Dex was trombocytopenie ernstig bij 1,7% van de patiënten, het leidde bij 6,3% van de patiënten tot dosisverlaging, bij 8% van de patiënten tot het onderbreken van de dosering en bij 0,7% van de patiënten tot het staken van de behandeling (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Infectie

Infectie was de vaakst voorkomende niet-hematologische toxiciteit; dit kwam voor bij 55,0% van de patiënten die werden behandeld met Pom + LD-Dex en bij 48,3% van de patiënten die werden behandeld met HD-Dex. Ongeveer de helft van deze infecties waren van graad 3 of 4; 24,0% bij patiënten die werden behandeld met Pom + LD-Dex en 22,8% bij patiënten die werden behandeld met HD-Dex.

Bij de patiënten die werden behandeld met Pom + LD-Dex waren pneumonie en infecties van de bovenste luchtwegen de vaakst gemelde infecties (bij respectievelijk 10,7% en 9,3% van de patiënten), waarbij 24,3% van de gemelde infecties ernstig en fataal waren (graad 5) die optraden bij 2,7% van de behandelde patiënten. Bij patiënten die werden behandeld met Pom + LD-Dex leidden infecties bij 2,0% van de patiënten tot het staken van de behandeling, bij 14,3% van de patiënten tot het onderbreken van de behandeling en bij 1,3% van de patiënten tot een dosisverlaging.

Trombo-embolische voorvallen

Veneuze embolische of trombo-embolische voorvallen (VTE) traden op bij 3,3% van de patiënten die werden behandeld met Pom + LD-Dex en bij 2,0% van de patiënten die werden behandeld met HD-Dex. Graad 3 of 4 reacties traden op bij 1,3% van de patiënten die werden behandeld met Pom + LD-Dex en bij geen enkele patiënt die werd behandeld met HD-Dex. Bij de patiënten die werden behandeld met Pom + LD-Dex werd VTE als ernstig gemeld bij 1,7% van de patiënten, er werden geen fatale reacties gemeld in klinische onderzoeken, en VTE was niet geassocieerd met het staken van de behandeling.

Profylaxe met acetylsalicylzuur (en andere anticoagulantia bij patiënten met verhoogd risico) was verplicht voor alle patiënten in de klinische onderzoeken. Anticoagulatiebehandeling (tenzij gecontra-indiceerd) wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Perifere neuropathie

Patiënten met bestaande perifere neuropathie \geq graad 2 werden uitgesloten van deelname aan klinisch onderzoek. Perifere neuropathie, meestal van graad 1 of 2, trad op bij 12,3% van de patiënten die werden behandeld met Pom + LD-Dex en bij 10,7% van de patiënten die werden behandeld met HD-Dex. Graad 3 of 4 reacties traden op bij 1,0% van de patiënten die werden behandeld met Pom + LD-Dex en bij 1,3% van de patiënten die werden behandeld met HD-Dex. Bij patiënten die

werden behandeld met Pom + LD-Dex werd geen perifere neuropathie als ernstig gemeld in klinische onderzoeken, en perifere neuropathie leidde bij 0,3% van de patiënten tot het staken van de behandeling (zie rubriek 4.4).

De mediane tijd tot het optreden van neuropathie bedroeg 2,1 weken, uiteenlopend van 0,1 tot 48,3 weken. Bij patiënten die werden behandeld met HD-Dex was de mediane tijd tot het optreden korter dan bij patiënten die werden behandeld met Pom + LD-Dex (1,3 weken *versus* 2,1 weken).

De mediane tijd tot herstel bedroeg 22,4 weken bij patiënten die werden behandeld met Pom + LD-Dex en 13,6 weken bij patiënten die werden behandeld met HD-Dex. De ondergrens van het 95% BI was 5,3 weken bij patiënten die werden behandeld met Pom + LD-Dex en 2,0 weken bij patiënten die werden behandeld met HD-Dex.

Hemorragie

Hemorragische aandoeningen zijn gemeld met pomalidomide, met name bij patiënten met risicofactoren zoals gelijktijdige geneesmiddelen die de gevoeligheid voor bloedingen verhogen. Hemorragische voorvallen omvatten epistaxis, intracraniale hemorragie en gastro-intestinale hemorragie.

Allergische reacties en ernstige huidreacties

Angio-oedeem en ernstige huidreacties, waaronder SJS, TEN en DRESS zijn gemeld bij het gebruik van pomalidomide. Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige huiduitslag in verband met lenalidomide of thalidomide dienen geen pomalidomide te krijgen (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Enkelvoudige doses pomalidomide tot 50 mg bij gezonde vrijwilligers en eenmaaldaagse, meervoudige doses van 10 mg bij patiënten met multipel myeloom zijn onderzocht en hebben niet geleid tot meldingen van ernstige bijwerkingen in verband met overdosering. Bij onderzoek bleek pomalidomide te worden verwijderd door hemodialyse.

In geval van overdosering wordt ondersteunende zorg aangeraden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, Overige immunosuppressiva, ATC-code: L04AX06

Werkingsmechanisme

Pomalidomide heeft een directe tumoricide werking op myelomen, immuunmodulerende werkingen en het remt de ondersteuning van tumorcelgroei in multipel myeloom door stromale cellen. Specifiek remt pomalidomide de proliferatie en induceert het de apoptose van hematopoëtische tumorcellen. Daarnaast remt pomalidomide de proliferatie van lenalidomide-resistente multipel-myeloomcellijnen en heeft het een synergistische werking met dexamethason in zowel lenalidomide-gevoelige als

lenalidomide-resistente cellijnen bij het induceren van tumorcelapoptose. Pomalidomide verhoogt T-cel- en *Natural Killer* (NK)-cel-gemedieerde immuniteit en het remt de vorming van pro-inflammatoire cytokinen (bijv. TNF- α en IL-6) door monocyten. Pomalidomide remt ook angiogenese door de migratie en adhesie van endotheelcellen te blokkeren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van pomalidomide in combinatie met dexamethason zijn geëvalueerd in een multicenter, gerandomiseerd, open-label fase III-onderzoek (CC-4047-MM-003), waarbij behandeling met pomalidomide plus laaggedoseerd dexamethason (Pom + LD-Dex) vergeleken werd met alleen hooggedoseerd dexamethason (HD-Dex) bij volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom die al eerder waren behandeld en ten minste twee eerdere behandelregimes hadden ondergaan, waaronder zowel lenalidomide als bortezomib, en die tijdens de laatste behandeling ziekteprogressie hadden vertoond. In totaal werden 455 patiënten in het onderzoek opgenomen: 302 in de Pom + LD-Dex-groep en 153 in de HD-Dex-groep. De meeste patiënten waren man (59%) en blank (79%), en de mediane leeftijd was voor de totale populatie 64 jaar (min, max: 35, 87 jaar).

Patiënten in de Pom + LD-Dex-groep kregen oraal 4 mg pomalidomide toegediend op dag 1 t/m 21 van elke cyclus van 28 dagen. LD-Dex (40 mg) werd eenmaal per dag toegediend op dag 1, 8, 15 en 22 van een cyclus van 28 dagen. In de HD-Dex-groep werd dexamethason (40 mg) eenmaal per dag toegediend op dag 1 t/m 4, 9 t/m 12 en 17 t/m 20 van een cyclus van 28 dagen. Patiënten met een leeftijd > 75 jaar begonnen de behandeling met 20 mg dexamethason. De behandeling werd voortgezet totdat patiënten ziekteprogressie vertoonden.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was progressievrije overleving (PFS, *progression free survival*) volgens de criteria van de *International Myeloma Working Group* (IMWG). Voor de *intention to treat* (ITT) populatie bedroeg de mediane PFS-tijd volgens beoordeling van de IRAC (*Independent Review Adjudication Committee*) op basis van IMWG-criteria 15,7 weken (95% BI: 13,0; 20,1) in de Pom + LD-Dex-groep; het geschatte percentage 26 weken voorvalvrije overleving was 35,99% (\pm 3,46%). In de HD-Dex-groep bedroeg de mediane PFS 8,0 weken (95% BI: 7,0; 9,0); het geschatte percentage 26 weken voorvalvrije overleving was 12,15% (\pm 3,63%).

De PFS is beoordeeld in een aantal relevante subgroepen: geslacht, ras, ECOG- *performance status*, stratificatiefactoren (leeftijd, ziektepopulatie, eerdere antimyeloombehandelingen [2, > 2]), geselecteerde parameters van prognostische betekenis (uitgangswaarde van bèta-2-microglobulinegehalte, uitgangswaarde albuminegehaltes, uitgangswaarde nierfunctiestoornis en cytogenetisch risico) en de blootstelling en mate van resistentie tegen eerdere antimyeloombehandelingen. Ongeacht de geëvalueerde subgroep was de PFS voor beide behandelgroepen over het algemeen consistent met de PFS die werd waargenomen in de ITT-populatie.

De PFS is voor de ITT-populatie samengevat in Tabel 2. Een Kaplan-Meier-curve voor de PFS wordt voor de ITT-populatie weergegeven in Afbeelding 1.

Tabel 2. Progressievrije overleving volgens IRAC-beoordeling op basis van IMWG-criteria (gestratificeerde log-ranktoets) (ITT-populatie)

	Pom+LD-Dex (N = 302)	HD-Dex (N = 153)
Progressievrije overleving (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Gecensureerd, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Met progressie/overleden, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)

	Pom+LD-Dex (N = 302)	HD-Dex (N = 153)
Progressievrije overlevingstijd (weken)		
Mediaan ^a	15,7	8,0
Tweezijdig 95% BI ^b	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Hazard ratio (Pom+LD-Dex:HD-Dex) tweezijdig 95% BI ^c	0,45 [0,35; 0,59]	
P-waarde tweezijdige log-ranktoets ^d	< 0,001	

Opmerking: BI = Betrouwbaarheidsinterval; IRAC = Independent Review Adjudication Committee; GS = Geen schatting mogelijk.

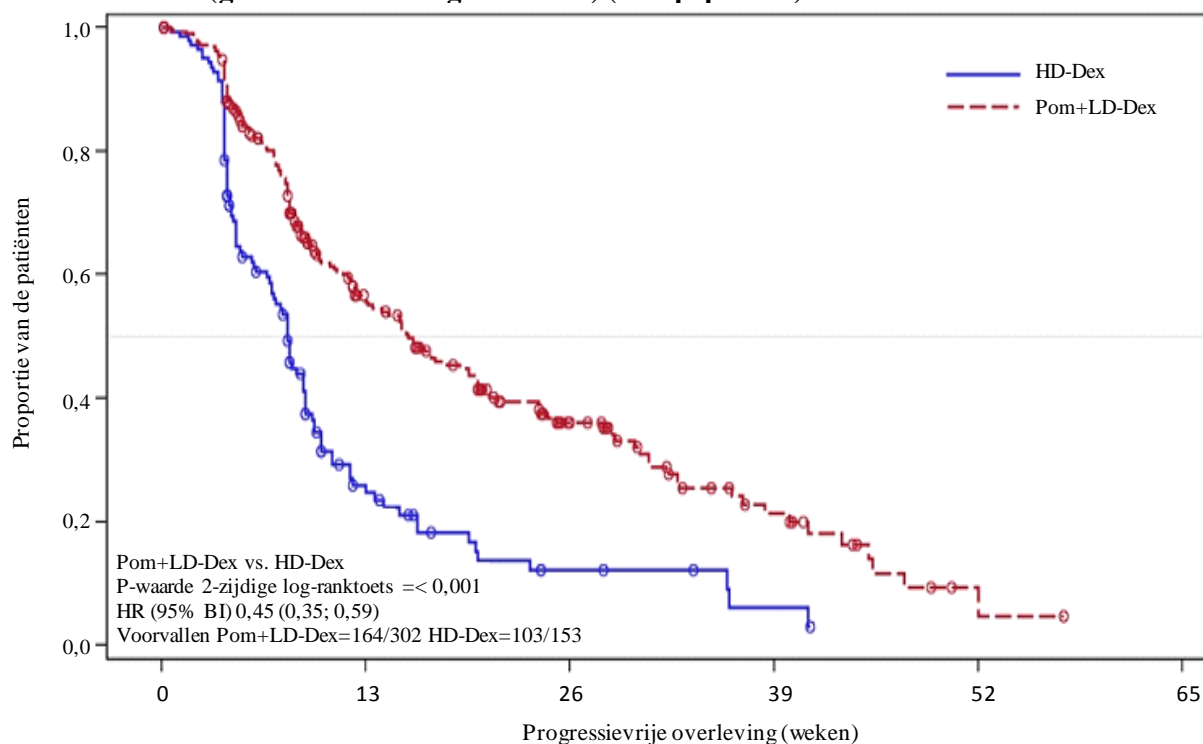
^a De mediaan is gebaseerd op een Kaplan-Meier-schatting.

^b 95% betrouwbaarheidsinterval voor de mediane progressievrije overlevingstijd.

^c Op basis van het "Cox proportional hazards"-model dat de gevarenfuncties vergelijkt die zijn geassocieerd met behandelgroepen, gestratificeerd voor leeftijd (≤ 75 vs. > 75 jaar), ziektepopulatie (refractair tegen zowel lenalidomide als bortezomib vs niet-refractair tegen beide werkzame stoffen), en aantal eerdere antimyeloombehandelingen ($= 2$ vs. > 2).

^d De p-waarde is gebaseerd op een gestratificeerde log-ranktoets met dezelfde stratificatiefactoren als die in het bovenstaande Cox model.
Data-cut-offdatum: 07 sep 2012

Afbeelding 1. Progressievrije overleving volgens IRAC-beoordeling van de respons op basis van IMWG-criteria (gestratificeerde log-ranktoets) (ITT-populatie)



Data-cut-offdatum: 07 sep 2012

De totale overleving was het belangrijkste secundaire eindpunt van het onderzoek. In totaal waren 226 (74,8%) van de Pom + LD-Dex-patiënten en 95 (62,1%) van de HD-Dex-patiënten op de data-cut-offdatum (07 sep 2012) in leven. De mediane OS-tijd volgens Kaplan-Meier-schattingen werd niet bereikt voor de Pom + LD-Dex-groep, maar zou naar verwachting minimaal 48 weken zijn. Dit is de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval. De mediane OS-tijd voor de HD-Dex-groep was 34 weken (95% BI: 23,4; 39,9). Het 1 jaar-voorvalvrije percentage was 52,6% ($\pm 5,72\%$) voor de Pom + LD-Dex-groep en 28,4% ($\pm 7,51\%$) voor de HD-Dex-groep. Het verschil in OS tussen de twee behandelgroepen was statistisch significant ($p < 0,001$).

De totale overleving is voor de ITT-populatie samengevat in Tabel 3. Een Kaplan-Meiercurve voor de OS wordt voor de ITT-populatie weergegeven in Afbeelding 2.

Op basis van de resultaten voor zowel de PFS- als de OS-eindpunten heeft de voor dit onderzoek aangestelde *Data Monitoring Committee* aanbevolen dat het onderzoek wordt voltooid en dat patiënten in de HD-Dex-groep worden overgezet naar de Pom + LD-Dex-groep.

Tabel 3. Totale overleving: ITT-populatie

	Statistische gegevens	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Gecensureerd	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Overleden	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Overlevingstijd (weken)	Mediaan ^a	GS	34,0
	Tweezijdig 95% BI ^b	[48,1; GS]	[23,4; 39,9]
Hazard ratio (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [Tweezijdig 95% BI ^c]		0,53 [0,37; 0,74]	
P-waarde tweezijdige log-ranktoets ^d		< 0,001	

Opmerking: BI= Betrouwbaarheidsinterval. GS = Geen schatting mogelijk

^a De mediaan is gebaseerd op een Kaplan-Meier-schatting.

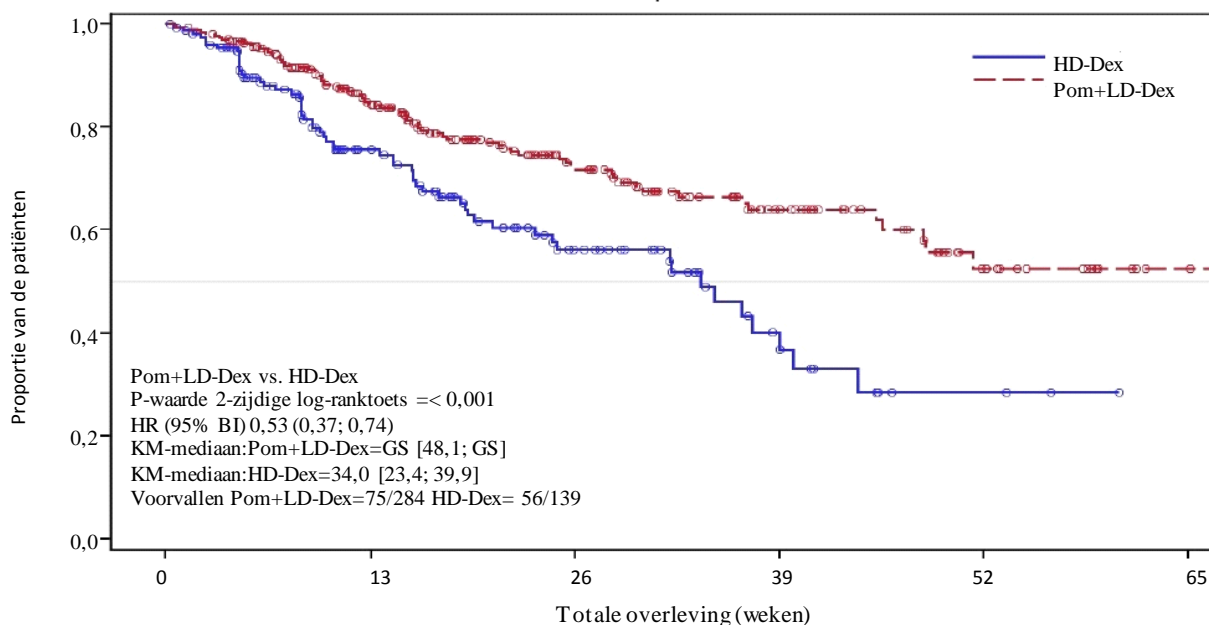
^b 95% betrouwbaarheidsinterval voor de mediane totale overlevingstijd.

^c Op basis van het "Cox proportional hazards"-model waarmee de gevarencfuncties worden vergeleken die zijn geassocieerd met de behandelgroepen.

^d De p-waarde is gebaseerd op een niet-gestratificeerde log-ranktoets.

Data-cut-offdatum: 07 sep 2012

Afbeelding 2. Kaplan-Meiercurve van de totale overleving (ITT-populatie)



cut-offdatum: 07 sep 2012

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met pomalidomide in alle subgroepen van pediatrische patiënten met multipel myeloom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Pomalidomide wordt geabsorbeerd met een maximale plasmaconcentratie (C_{\max}) die na toediening van een enkele orale dosis na 2 tot 3 uur wordt bereikt, waarbij ten minste 73% van het pomalidomide wordt geabsorbeerd. De systemische blootstelling (AUC) aan pomalidomide stijgt ongeveer lineair en evenredig met de dosis. Na meervoudige doses heeft pomalidomide een accumulatie-ratio van 27 tot 31% op basis van de AUC.

Gelijktijdige toediening met een maaltijd met een hoog vetgehalte en rijk aan calorieën verlaagt de absorptiesnelheid, resulterend in een verlaging van de gemiddelde plasma- C_{\max} met ongeveer 27%, maar heeft een minimaal effect op de totale mate van absorptie, met een daling van de gemiddelde AUC van 8%. Daarom kan pomalidomide worden toegediend zonder rekening te houden met voedselinname.

Distributie

Pomalidomide heeft een gemiddeld schijnbaar distributievolume (V_d/F) bij steady-state tussen 62 en 138 l. Na 4 dagen eenmaaldaagse toediening van 2 mg is pomalidomide 4 uur na toediening (ongeveer de T_{\max}) aanwezig in semen van gezonde proefpersonen in een concentratie van ongeveer 67% van de plasmaconcentratie. De *in-vitro*-binding van enantiomeren van pomalidomide aan eiwitten in humaan plasma varieert van 12% tot 44% en is niet afhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie

Pomalidomide is *in vivo* de belangrijkste circulerende component (ongeveer 70% van de radioactiviteit in plasma) bij gezonde proefpersonen die een enkelvoudige orale dosis [^{14}C]-pomalidomide van 2 mg kregen. Er waren geen metabolieten aanwezig in een percentage > 10% ten opzichte van de uitgangsverbinding of de totale hoeveelheid radioactiviteit in plasma.

De voornaamste metabole routes van uitgescheiden radioactiviteit zijn hydroxylering met daaropvolgende glucuronidering, of hydrolyse. *In vitro* werden CYP1A2 en CYP3A4 geïdentificeerd als de primaire enzymen die betrokken zijn bij de CYP-gemedieerde hydroxylering van pomalidomide, met aanvullende, kleinere bijdragen van CYP2C19 en CYP2D6. Pomalidomide is *in vitro* ook een substraat van P-glycoproteïne. Gelijktijdige toediening van pomalidomide en de sterke CYP3A4/5- en P-gp-remmer ketoconazol of de sterke CYP3A4/5-inductor carbamazepine had geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan pomalidomide. Gelijktijdige toediening van de sterke CYP1A2-remmer fluvoxamine en pomalidomide in aanwezigheid van ketoconazol verhoogde de gemiddelde blootstelling aan pomalidomide met 107%, met een 90% betrouwbaarheidsinterval [91% tot 124%], ten opzichte van pomalidomide plus ketoconazol. In een tweede onderzoek betreffende het evalueren van de bijdrage van een CYP1A2-remmer alleen aan wijzigingen in het metabolisme, verhoogde de gelijktijdige toediening van fluvoxamine alleen met pomalidomide de gemiddelde blootstelling aan pomalidomide met 125%, met een 90% betrouwbaarheidsinterval [98% tot 157%], ten opzichte van pomalidomide alleen. Als sterke remmers van CYP1A2 (bijv. ciprofloxacine, enoxacine en fluvoxamine) gelijktijdig met pomalidomide worden toegediend, dient de dosis pomalidomide tot 50% worden verlaagd. Toediening van pomalidomide aan rokers, waarbij bekend is dat het roken van tabak de CYP1A2-isoform induceert, had geen klinisch relevant effect op blootstelling aan pomalidomide in vergelijking met die blootstelling aan pomalidomide die is waargenomen bij niet-rokers.

Op basis van gegevens afkomstig van *in vitro* onderzoek is pomalidomide geen remmer en geen inductor van cytochroom P450-iso-enzymen en heeft het geen remmende werking op alle onderzochte geneesmiddeltransporters. Klinisch relevante geneesmiddeleninteracties worden niet verwacht wanneer pomalidomide gelijktijdig met substraten van deze routes wordt toegediend.

Eliminatie

Pomalidomide wordt geëlimineerd met een mediane plasmahalfwaardetijd van ongeveer 9,5 uur in gezonde proefpersonen en ongeveer 7,5 uur in patiënten met multipel myeloom. Pomalidomide heeft een gemiddelde totale lichaamsklaring (CL/F) van ongeveer 7 - 10 l/uur.

Na een enkelvoudige orale toediening van [¹⁴C]-pomalidomide (2 mg) aan gezonde proefpersonen, werd ongeveer 73% en 15% van de radioactieve dosis uitgescheiden in respectievelijk de urine en de feces, waarbij ongeveer 2% en 8% van de toegediende radioactieve koolstof als pomalidomide werd uitgescheiden in urine en feces.

Pomalidomide wordt voordat het wordt uitgescheiden voor een groot deel gemetaboliseerd, en de gevormde metabolieten worden voornamelijk in de urine uitgescheiden. De 3 voornaamste metabolieten in urine (gevormd door hydrolyse of hydroxylering met daaropvolgende glucuronidering) maken respectievelijk ongeveer 23%, 17% en 12% uit van de dosis in de urine.

CYP-afhankelijke metabolieten zijn verantwoordelijk voor ongeveer 43% van de totale uitgescheiden radioactiviteit, terwijl niet-CYP-afhankelijke hydrolytische metabolieten verantwoordelijk zijn voor 25%, en de uitscheiding van onveranderde pomalidomide voor 10% (2% in urine en 8% in feces).

Populatiefarmacokinetiek

Op basis van een farmacokinetische (FK) populatie-analyse met een twee-compartimentenmodel hadden gezonde proefpersonen en patiënten met multipel myeloom een vergelijkbare schijnbare klaring (CL/F) en een vergelijkbaar schijnbaar centraal distributievolume (V_2/F). In perifere weefsels werd pomalidomide bij voorkeur door tumoren opgenomen met een schijnbare perifere distributiekलaring (Q/F) die 3,7 keer hoger en een schijnbaar perifere distributievolume (V_3/F) dat 8 keer hoger was dan bij gezonde proefpersonen.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van pomalidomide aan pediatrische patiënten (< 18 jaar).

Ouderen

Op basis van farmacokinetische populatie-analyses bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met multipel myeloom werd er geen significante invloed van leeftijd (19 - 83 jaar) waargenomen op de orale klaring van pomalidomide. In klinisch onderzoek was dosisaanpassing niet nodig voor oudere patiënten (> 65 jaar) die worden blootgesteld aan pomalidomide (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

Farmacokinetische populatie-analyses hebben aangetoond dat de farmacokinetische parameters van pomalidomide niet opmerkelijk beïnvloed werden bij patiënten met een nierfunctiestoornis (bepaald middels creatinineklaring of geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR]) in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie ($CrCl \geq 60$ ml/minuut). De gemiddelde genormaliseerde AUC-blootstelling aan pomalidomide bedroeg 98,2% met een betrouwbaarheidsinterval van 90% [77,4% tot 120,6%] bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis ($eGFR \geq 30$ tot ≤ 45 ml/minuut/1,73 m²) in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. De gemiddelde genormaliseerde AUC-blootstelling aan pomalidomide bedroeg 100,2% met een betrouwbaarheidsinterval van 90% [79,7% tot 127,0%] bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis bij wie dialyse niet nodig was ($CrCl < 30$ of $eGFR < 30$ ml/minuut/1,73 m²) in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. De gemiddelde genormaliseerde AUC-blootstelling aan pomalidomide steeg met 35,8%

met een betrouwbaarheidsinterval van 90% [7,5% tot 70,0%] bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis bij wie dialyse nodig was ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/minuut}$ met noodzakelijke dialyse) in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. De gemiddelde veranderingen in blootstelling aan pomalidomide bij elk van deze groepen met een nierfunctiestoornis zijn niet van die grootteorde dat dosisaanpassingen noodzakelijk zijn.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetische parameters waren licht gewijzigd bij patiënten met een leverfunctiestoornis (gedefinieerd door Child-Pugh-criteria) in vergelijking met gezonde proefpersonen. De gemiddelde blootstelling aan pomalidomide steeg met 51% met een 90% betrouwbaarheidsinterval [9% tot 110%] bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis in vergelijking met gezonde proefpersonen. De gemiddelde blootstelling aan pomalidomide steeg met 58% met een 90% betrouwbaarheidsinterval [13% tot 119%] bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis in vergelijking met gezonde proefpersonen. De gemiddelde blootstelling aan pomalidomide steeg met 72% met een 90% betrouwbaarheidsinterval [24% tot 138%] bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis in vergelijking met gezonde proefpersonen. De gemiddelde verhogingen in blootstelling aan pomalidomide in elk van deze stoornisgroepen zijn niet van een omvang waarvoor aanpassingen in schema of dosis nodig zijn (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologisch onderzoek met herhaalde dosering

Bij ratten werd chronische toediening van pomalidomide in doses van 50, 250 en 1.000 mg/kg/dag gedurende 6 maanden goed verdragen. Er werden geen bijwerkingen vastgesteld tot 1.000 mg/kg/dag (175 maal de blootstelling ten opzichte van een klinische dosis van 4 mg).

In apen is pomalidomide beoordeeld in onderzoeken met herhaalde dosering met een duur van maximaal 9 maanden. In deze onderzoeken vertoonden apen een grotere gevoeligheid voor de effecten van pomalidomide dan ratten. De primaire toxiciteiten die in apen werden waargenomen, hielden verband met de hematopoëtische/lymforeticulaire systemen. In het 9 maanden durende onderzoek met apen, met doses van 0,05, 0,1 en 1 mg/kg/dag, werd morbiditeit en vroege euthanasie van 6 dieren waargenomen bij de dosis van 1 mg/kg/dag. Deze werden toegeschreven aan immunosuppressieve effecten (stafylokokkeninfectie, verlaagd aantal lymfocyten in perifere bloed, chronische dikkedarmontsteking, histologische lymfoïdepleetie en hypocellulariteit van het beenmerg) bij hoge blootstellingen aan pomalidomide (15-voudige blootstelling ten opzichte van een klinische dosis van 4 mg). Deze immunosuppressieve effecten leidden tot vroege euthanasie van 4 apen vanwege een slechte gezondheidstoestand (waterige ontlasting, gebrek aan eetlust, verminderde voedselinname en gewichtsverlies); histopathologische beoordeling van deze dieren toonde chronische dikkedarmontsteking en velleuze atrofie van de dunne darm. Stafylokokkeninfectie werd waargenomen bij 4 apen; 3 van deze dieren reageerden op behandeling met antibiotica en 1 dier overleed zonder te zijn behandeld. Daarnaast leidden bevindingen die consistent waren met acute myelogene leukemie tot euthanasie bij 1 aap; de klinische waarnemingen en klinische pathologie en/of veranderingen in het beenmerg die in dit dier werden waargenomen, waren consistent met immunosuppressie. Minimale of lichte galgangproliferatie, met geassocieerde verhogingen van AF en GGT, werden ook bij 1 mg/kg/dag waargenomen. Beoordeling van herstelde dieren gaf aan dat alle behandelingsgerelateerde bevindingen na 8 weken na het stoppen met de dosering reversibel waren, behalve proliferatie van intrahepatische galgangen, die in 1 dier in de groep met 1 mg/kg/dag werd waargenomen. De NOAEL-waarde (*No Observed Adverse Effect Level*) was 0,1 mg/kg/dag (0,5 maal de blootstelling ten opzichte van een klinische dosis van 4 mg).

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

Pomalidomide was niet mutageen in mutatie-assays met bacteriën of zoogdiercellen en induceerde geen chromosomale afwijkingen in humane lymfocyten uit perifeer bloed of micronucleusvorming in polychromatische erythrocyten in beenmerg van ratten, bij toediening van doses tot maximaal 2.000 mg/kg/dag. Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd.

Vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling

In een onderzoek naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten werd pomalidomide aan mannetjes- en vrouwtjesratten toegediend in doseringen van 25, 250 en 1.000 mg/kg/dag. Baarmoederonderzoek op dag 13 na de bevruchting toonde een daling van het gemiddelde aantal levensvatbare embryo's en een stijging van verlies na innesteling, bij alle doseringsniveaus. Daarom was de NOAEL-waarde voor deze waargenomen effecten bij deze laagste geteste dosis < 25 mg/kg/dag (AUC_{24u} was 39.960 ng•u/ml (nanogram•uur/milliliter) en de blootstelling was 99 maal ten opzichte van een klinische dosis van 4 mg). Wanneer men behandelde mannetjesratten in dit onderzoek liet paren met onbehandelde vrouwtjesratten waren alle parameters met betrekking tot de baarmoeder vergelijkbaar met de controles. Op basis van deze resultaten werden de waargenomen effecten toegeschreven aan de behandeling van de vrouwtjesratten.

Embryo-foetale ontwikkeling

Pomalidomide is teratogeen gebleken in zowel ratten als konijnen bij toediening in de periode dat de belangrijkste organen worden gevormd. In toxiciteitsonderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij ratten werden afwijkingen in de vorm van afwezigheid van de urineblaas, afwezigheid van de schildklier, en fusie en het niet in lijn liggen van lumbale en thoracale wervels (centrale en/of neurale bogen) waargenomen bij alle doseringsniveaus (25, 250 en 1.000 mg/kg/dag).

Er is in dit onderzoek geen maternale toxiciteit waargenomen. Daarom was de maternale NOAEL-waarde 1.000 mg/kg/dag en de NOAEL-waarde voor ontwikkelingstoxiciteit < 25 mg/kg/dag (AUC_{24u} was 34.340 ng•u/ml (nanogram.uur/milliliter) op dag 17 na de bevruchting bij deze laagste geteste dosis, en de blootstelling was 85 maal ten opzichte van een klinische dosis van 4 mg). Bij konijnen veroorzaakte pomalidomide in doseringen van 10 tot 250 mg/kg embryo-foetale ontwikkelingsmisvormingen. Een verhoogd aantal hartafwijkingen werd bij alle doses gezien, met significante verhogingen bij 250 mg/kg/dag. Bij 100 en 250 mg/kg/dag waren er lichte stijgingen van verlies na innesteling en lichte dalingen van het foetale lichaamsgewicht. Bij 250 mg/kg/dag bestonden de foetale misvormingen uit afwijkingen van de poten (kromme en/of gedraaide voor- en/of achterpoten, loszittende of ontbrekende vingers) en daarmee gepaard gaande skeletafwijkingen (niet-verbeend metacarpaal, falanx en metacarpaal niet in een lijn, ontbrekende vinger, niet-verbeende falanx, en korte, niet-verbeende of kromme tibia), matige dilatatie van het laterale ventrikel in de hersenen; afwijkende ligging van de rechter arteria subclavia; ontbrekende intermediaire lob in de longen; laagliggende nier; afwijkende levermorfologie; onvolledig of niet verbeend bekken; een verhoogd gemiddeld aantal boventallige thoracale ribben en een verlaagd gemiddeld aantal verbeende tarsalen. Een lichte daling van maternale gewichtstoename, significante daling van triglyceriden en significante daling van absoluut en relatief miltgewicht werden waargenomen bij 100 en 250 mg/kg/dag. De maternale NOAEL-waarde was 10 mg/kg/dag en de NOAEL-waarde voor de ontwikkeling was < 10 mg/kg/dag (AUC_{24u} was 418 ng•u/ml op dag 19 na de bevruchting bij deze laagste geteste dosis, wat ongeveer gelijk was aan wat verkregen wordt bij een klinische dosis van 4 mg).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud capsule

Mannitol (E421)
Zetmeel, voorverstijfseld
Natriumstearylfumaraat

Capsulewand

Imnovid 1 mg harde capsules

Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Indigotine (E132)
Geel ijzeroxide (E172)
Witte en zwarte inkt

Imnovid 2 mg harde capsules

Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Indigotine (E132)
Geel ijzeroxide (E172)
Erytrosine
Witte inkt

Imnovid 3 mg harde capsules

Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Indigotine (E132)
Geel ijzeroxide (E172)
Witte inkt

Imnovid 4 mg harde capsules

Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Indigotine (E132)
Briljant blauw FCF (E133)
Witte inkt

Drukinkt

Imnovid 1 mg harde capsules

Witte inkt
Schellak
Titaniumdioxide (E171)
Simethicon
Propyleenglycol (E1520)
Ammoniumhydroxide (E527)

Zwarte inkt

Schellak
IJzeroxide, zwart (E172)
Propyleenglycol (E1520)
Ammoniumhydroxide (E527)

Imnovid 2 mg harde capsules, Imnovid 3 mg harde capsules, Imnovid 4 mg harde capsules

Witte inkt

Schellak

Titaniumdioxide (E171)

Simethicon

Propyleenglycol (E1520)

Ammoniumhydroxide (E527)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De capsules zijn verpakt in blisterverpakkingen van polyvinylchloride (PVC)/ polychloortrifluorethyleen (PCTFE) met doordrukfolie van aluminium.

Verpakkingsgrootte van 21 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De capsules mogen niet worden geopend of geplet. Als er poeder van pomalidomide in aanraking komt met de huid, moet de huid onmiddellijk en grondig worden gewassen met water en zeep. Als pomalidomide in aanraking komt met de slijmvliezen, moeten deze grondig worden gespoeld met water.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Gebruikt geneesmiddel moet na afloop van de behandeling worden ingeleverd bij de apotheek.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Imnovid 1 mg harde capsules

EU/1/13/850/001

Imnovid 2 mg harde capsules

EU/1/13/850/002

Imnovid 3 mg harde capsules

EU/1/13/850/003

Imnovid 4 mg harde capsules

EU/1/13/850/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05 augustus 2013

Datum van laatste verlenging: 11/07/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Verenigd Koninkrijk

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

1. De vergunninghouder zal de details van een gecontroleerd distributiesysteem afstemmen met de nationale bevoegde autoriteiten en moet een dergelijk programma nationaal implementeren om te garanderen dat:
 - vóór het op de markt brengen alle artsen die van plan zijn pomalidomide voor te schrijven en alle apothekers die pomalidomide mogen afleveren, een *Direct Healthcare Professional Communication* ontvangen zoals hieronder beschreven.
 - voorafgaand aan het voorschrijven (en waar van toepassing voorafgaand aan de aflevering, en met instemming van de nationale bevoegde autoriteit) alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die van plan zijn pomalidomide voor te schrijven (en af te leveren) een informatiepakket voor artsen met de volgende inhoud hebben ontvangen:
 - Informatiepakket voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
 - Informatiebrochure voor patiënten
 - Patiëntenkaarten
 - Samenvatting van de productkenmerken (*Summary of Product Characteristics, SmPC*) en Bijsluiters en Etikettering.
2. De vergunninghouder zal een programma ter voorkoming van zwangerschap (*Pregnancy Prevention Program, PPP*) in elke lidstaat implementeren. De details van het PPP moeten worden afgestemd met de nationale bevoegde autoriteiten in elke lidstaat en worden geïnstalleerd voordat het product op de markt wordt gebracht.
3. De vergunninghouder moet de definitieve tekst van de *Direct Healthcare Professional Communication* en de inhoud van het informatiepakket voor artsen met de nationale bevoegde autoriteit in iedere lidstaat afstemmen en garanderen dat het materiaal de hieronder beschreven hoofdelementen bevat.
4. De vergunninghouder moet instemmen met de implementatie van het patiëntenkaartsysteem in elke lidstaat.

Op te nemen hoofdelementen

Direct Healthcare Professional Communications (vóór het op de markt brengen)

De *Direct Healthcare Professional Communication* zal uit twee delen bestaan:

- Een basistekst die door het CHMP is goedgekeurd.
- Nationale specifieke eisen die met de nationale bevoegde autoriteit zijn afgestemd:
 - Met betrekking tot de distributie van het product
 - Om te garanderen dat alle adequate maatregelen uitgevoerd zijn voordat pomalidomide wordt afgeleverd

Het informatiepakket voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Het informatiepakket voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg zal de volgende elementen bevatten:

- Korte achtergrondinformatie over pomalidomide en de toegelaten indicatie
- Maximale voorschrijfduur
 - Vrouwen die zwanger kunnen worden: 4 weken
 - Mannen en vrouwen die niet zwanger kunnen worden: 12 weken
- De noodzaak om foetale blootstelling te vermijden vanwege de teratogeniciteit van pomalidomide bij dieren en het verwachte teratogene effect van pomalidomide bij de mens
- Verplichtingen van de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met betrekking tot het voorschrijven van pomalidomide
 - De noodzaak van uitgebreid advies aan en counseling voor patiënten
 - Dat patiënten in staat dienen te zijn aan de eisen voor het veilig gebruik van pomalidomide te voldoen

- De noodzaak patiënten te voorzien van een adequate informatiebrochure voor patiënten en een patiëntenkaart
- Adviezen met betrekking tot de veiligheid die voor alle patiënten relevant zijn
 - Beschrijving en behandeling van trombocytopenie, met inbegrip van incidentiecijfers uit klinische onderzoeken
 - Beschrijving en behandeling van hartfalen
 - Verwijderen van ongebruikt geneesmiddel
 - Lokale landspecifieke regelingen voor het afleveren van pomalidomide volgens voorschrift
- Beschrijving van het PPP en indeling van patiënten in categorieën op basis van geslacht en mogelijkheid van zwangerschap
 - Algoritme voor implementatie van het PPP
 - Definitie van ‘vrouwen die zwanger kunnen worden’ en acties die de arts dient te ondernemen bij onzekerheid
- Adviezen met betrekking tot de veiligheid voor vrouwen die zwanger kunnen worden
 - De noodzaak om foetale blootstelling te vermijden
 - Beschrijving van het PPP
 - De noodzaak van effectieve anticonceptie (zelfs als de menstruatie bij een vrouw uitblijft) en definitie van effectieve anticonceptie
 - Schema voor zwangerschapstesten
 - Adviezen voor geschikte tests
 - Vóór het begin van de behandeling
 - Tijdens de behandeling afhankelijk van de anticonceptiemethode
 - Na het einde van de behandeling
 - De noodzaak om onmiddellijk met pomalidomide te stoppen bij verdenking van zwangerschap
 - De noodzaak om de behandelend arts onmiddellijk in te lichten bij verdenking van zwangerschap
- Adviezen met betrekking tot de veiligheid voor mannen
 - De noodzaak om foetale blootstelling te vermijden
 - De noodzaak om condooms te gebruiken als de seksuele partner een vrouw is die zwanger is of zwanger kan worden en geen anticonceptie gebruikt (zelfs als de man een vasectomie ondergaan heeft)
 - Tijdens de behandeling met pomalidomide
 - Gedurende één week na de laatste dosis
 - Dat hij geen zaad of sperma mag doneren tijdens de behandeling (met inbegrip van onderbrekingen van de dosering) en gedurende 7 dagen na het staken van de behandeling met pomalidomide
 - Dat de man onmiddellijk de behandelend arts dient in te lichten als zijn partner zwanger wordt terwijl hij pomalidomide neemt of kort nadat hij gestopt is met het innemen van pomalidomide
- Eisen in geval van zwangerschap
 - Instructies om onmiddellijk met pomalidomide te stoppen bij verdenking van zwangerschap bij vrouwelijke patiënten
 - Noodzaak om voor beoordeling en advies door te verwijzen naar een arts die gespecialiseerd of ervaren is in teratologie en de diagnose daarvan
 - Lokale contactgegevens voor het melden van iedere verdenking van zwangerschap
 - Formulier voor het melden van zwangerschap
- Bevestigingsformulier voor patiënten om te garanderen dat patiënten afhankelijk van hun geslacht en de mogelijkheid om zwanger te worden de adequate counseling ontvangen voor wat betreft de behandeling, anticonceptiemethoden en voorkoming van zwangerschap
- Formulieren voor het melden van bijwerkingen

Informatiebrochures voor patiënten

Er dienen drie typen van informatiebrochures voor patiënten beschikbaar te zijn:

- Brochure voor vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden en hun partners
- Brochure voor vrouwelijke patiënten die niet zwanger kunnen worden
- Brochure voor mannelijke patiënten

Alle brochures voor patiënten dienen de volgende elementen te bevatten:

- Dat pomalidomide teratogeen is bij dieren en dat wordt verwacht dat het teratogeen is bij de mens
- Dat pomalidomide trombocytopenie kan veroorzaken en dat het noodzakelijk is regelmatig bloedonderzoeken te ondergaan
- Beschrijving van de patiëntenkaart en de noodzaak daarvan
- Verwijderen van ongebruikt geneesmiddel
- Richtlijnen over het hanteren van pomalidomide voor patiënten, zorgverleners en familieleden
- Nationale of andere geldende specifieke regelingen voor het afleveren van pomalidomide volgens voorschrift
- Dat de patiënt pomalidomide aan niemand anders mag geven
- Dat de patiënt geen bloeddonor mag zijn tijdens de behandeling (met inbegrip van onderbrekingen van de dosering) en gedurende 7 dagen na het staken van de behandeling met pomalidomide
- Dat de patiënt zijn/haar arts over alle bijwerkingen dient in te lichten

De volgende informatie dient ook in de desbetreffende brochure opgenomen te zijn:

Brochure voor vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden

- De noodzaak om foetale blootstelling te vermijden
- Beschrijving van het PPP
- De noodzaak van effectieve anticonceptie en definitie van effectieve anticonceptie
- Schema voor zwangerschapstesten
 - Vóór het begin van de behandeling
 - Tijdens de behandeling (met inbegrip van onderbrekingen van de dosering), om de vier weken behalve bij bevestigde tubaire sterilisatie
 - Na het einde van de behandeling
- De noodzaak om onmiddellijk met pomalidomide te stoppen bij verdenking van zwangerschap
- De noodzaak om onmiddellijk contact op te nemen met de arts bij verdenking van zwangerschap
-

Brochure voor mannelijke patiënten

- De noodzaak om foetale blootstelling te vermijden
- De noodzaak om condooms te gebruiken als de seksuele partner een vrouw is die zwanger is of zwanger kan worden en geen anticonceptie gebruikt (zelfs als de man een vasectomie ondergaan heeft)
 - Tijdens de behandeling met pomalidomide (met inbegrip van onderbrekingen van de dosering)
 - Gedurende 7 dagen na de laatste dosis
- Dat de man onmiddellijk de behandelend arts dient in te lichten als zijn partner zwanger wordt
- Dat hij geen zaad of sperma mag doneren tijdens de behandeling (met inbegrip van onderbrekingen van de dosering) en gedurende 7 dagen na het staken van de behandeling met pomalidomide

Patiëntenkaart

De patiëntenkaart zal de volgende elementen bevatten:

- Verificatie dat adequate counseling heeft plaatsgevonden

- Documentatie met betrekking tot de mogelijkheid van zwangerschap
- Gegevens en onderzoeksresultaten met betrekking tot zwangerschapstests
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het gestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Het uitvoeren na verlening van de handelsvergunning van een niet-interventionele registratie van patiënten die worden behandeld met pomalidomide voor recidiverend en refractair multipel myeloom, om de incidentie van geneesmiddelenbijwerkingen in praktijksituaties te bewaken en de implementatie en naleving van het PPP voor Celgene en het gereguleerde distributiesysteem per land te bewaken, in overeenstemming met de relevante nationale bevoegde autoriteit (d.w.z. bewaking van het invullen van de patiëntenkaart).	Definitief rapport van het klinische onderzoek: 31 augustus 2023

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imnovid 1 mg harde capsules

pomalidomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 1 mg pomalidomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

WAARSCHUWING: Risico op ernstige geboortefwijkingen. Niet gebruiken tijdens de zwangerschap of in de periode dat u borstvoeding geeft.

U moet het Programma ter voorkoming van zwangerschap van Imnovid volgen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Ongebruikt geneesmiddel moet worden ingeleverd bij de apotheek.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/850/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Imnovid 1 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imnovid 1 mg harde capsules

pomalidomide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imnovid 2 mg harde capsules

pomalidomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 2 mg pomalidomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

WAARSCHUWING: Risico op ernstige geboortefwijkingen. Niet gebruiken tijdens de zwangerschap of in de periode dat u borstvoeding geeft.

U moet het Programma ter voorkoming van zwangerschap van Imnovid volgen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Ongebruikt geneesmiddel moet worden ingeleverd bij de apotheek.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/850/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Imnovid 2 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imnovid 2 mg harde capsules

pomalidomide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imnovid 3 mg harde capsules

pomalidomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 3 mg pomalidomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

WAARSCHUWING: Risico op ernstige geboortefwijkingen. Niet gebruiken tijdens de zwangerschap of in de periode dat u borstvoeding geeft.

U moet het Programma ter voorkoming van zwangerschap van Imnovid volgen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Ongebruikt geneesmiddel moet worden ingeleverd bij de apotheek.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/850/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Imnovid 3 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imnovid 3 mg harde capsules

pomalidomide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imnovid 4 mg harde capsules

pomalidomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 4 mg pomalidomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

WAARSCHUWING: Risico op ernstige geboortefwijkingen. Niet gebruiken tijdens de zwangerschap of in de periode dat u borstvoeding geeft.

U moet het Programma ter voorkoming van zwangerschap van Imnovid volgen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Ongebruikt geneesmiddel moet worden ingeleverd bij de apotheek.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/850/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Imnovid 4 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imnovid 4 mg harde capsules

pomalidomide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Imnovid 1 mg harde capsules
Imnovid 2 mg harde capsules
Imnovid 3 mg harde capsules
Imnovid 4 mg harde capsules
pomalidomide

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Naar verwachting veroorzaakt Imnovid ernstige geboortefwijkingen en kan het gebruik ervan leiden tot de dood van een ongeboren baby. U mag dit geneesmiddel niet innemen als u zwanger bent of zwanger zou kunnen worden. U moet het advies met betrekking tot anticonceptie, dat in deze bijsluiter wordt beschreven, opvolgen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Imnovid en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Imnovid en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Imnovid?

Imnovid bevat de werkzame stof ‘pomalidomide’. Dit geneesmiddel is verwant aan thalidomide en behoort tot een groep geneesmiddelen die van invloed zijn op het immuunsysteem (het natuurlijke afweersysteem van het lichaam).

Waarvoor wordt Imnovid ingenomen?

Imnovid wordt gebruikt met een ander geneesmiddel met de naam ‘dexamethason’ (een ontstekingsremmend middel) voor het behandelen van volwassenen met een type kanker dat ‘multipel myeloom’ wordt genoemd. Het wordt gebruikt bij mensen bij wie het myeloom verergerd is, ondanks het feit dat ze al minstens twee andere soorten behandelingen hebben gehad, waaronder de geneesmiddelen lenalidomide en bortezomib.

Wat is multipel myeloom?

Multipel myeloom is een type kanker dat een bepaald type witte bloedcellen (‘plasmacellen’ genoemd) aantast. Deze cellen delen zich ongecontroleerd en hopen zich op in het beenmerg. Dit leidt tot beschadiging van de botten en de nieren.

Multipel myeloom is gewoonlijk ongeneeslijk. Behandeling kan de klachten en verschijnselen echter verminderen of ze gedurende enige tijd laten verdwijnen. Als dit gebeurt, wordt dat ‘respons’ genoemd.

Hoe werkt Imnovid?

Imnovid werkt, als het samen met dexamethason wordt gebruikt, op een aantal verschillende manieren:

- het stopt de ontwikkeling van myeloomcellen
- het stimuleert het afweersysteem om de kankercellen aan te vallen
- het stopt de vorming van bloedvaten die de kankercellen van bloed voorzien.

Imnovid kan, bij gebruik in combinatie met dexamethason, het verergeren van multipel myeloom stoppen:

- Gemiddeld zorgde Imnovid ervoor, bij gebruik met dexamethason, dat multipel myeloom tot maximaal 16 weken niet terugkeerde, in vergelijking met 8 weken bij patiënten die alleen dexamethason gebruikten.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent zwanger, denkt dat u misschien zwanger bent of u bent van plan zwanger te worden – omdat **wordt verwacht dat Imnovid schadelijk is voor het ongeboren kind**. (Mannen en vrouwen die dit geneesmiddel innemen, moeten de rubriek “Zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding – informatie voor vrouwen en mannen” hieronder lezen.)
- U kunt zwanger worden, tenzij u alle noodzakelijke maatregelen neemt om te voorkomen dat u zwanger wordt (zie: “Zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding – informatie voor vrouwen en mannen”). Als u zwanger kunt worden, zal uw arts elke keer dat hij/zij dit geneesmiddel voorschrijft, noteren dat de noodzakelijke maatregelen zijn genomen en u dit ook bevestigen.
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u denkt dat u misschien allergisch bent, raadpleeg dan uw arts.

Twijfelt u of een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Imnovid inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt als:

- U ooit in het verleden bloedpropjes heeft gehad. Tijdens de behandeling met Imnovid heeft u een verhoogde kans op het ontstaan van bloedpropjes in uw aderen en slagaderen. Uw arts kan u aanraden dat u aanvullende behandeling krijgt (bijv. warfarine) of kan de dosis van Imnovid verlagen om de kans op bloedpropjes te verkleinen.
- U ooit een allergische reactie heeft gehad, zoals huiduitslag, jeuk, zwelling, zich duizelig voelen of ademhalingsproblemen, terwijl u verwante geneesmiddelen gebruikte, die ‘thalidomide’ of ‘lenalidomide’ worden genoemd.
- U een hartaanval heeft gehad, u hartfalen heeft, u ademhalingsproblemen heeft, of als u rookt, een hoge bloeddruk of een hoog cholesterolgehalte heeft.
- U een hoge totale hoeveelheid tumor heeft in het hele lichaam, inclusief uw beenmerg. Dit zou kunnen leiden tot een aandoening waarbij de tumoren worden afgebroken en ongewone hoeveelheden chemische stoffen in het bloed terechtkomen. Dit kan leiden tot nierfalen. U kunt ook een onregelmatige hartslag krijgen. Deze aandoening wordt tumorlyssyndroom genoemd.
- U neuropathie (een zenuwbeschadiging die een tintelend gevoel of pijn in uw handen of voeten veroorzaakt) heeft, of u heeft dit gehad.

- U hepatitis B-infectie heeft of ooit heeft gehad. Behandeling met Imnovid kan ervoor zorgen dat het hepatitis B-virus weer actief wordt bij patiënten die het virus dragen, resulterend in het opnieuw optreden van de infectie. Uw arts dient te controleren of u ooit hepatitis B-infectie heeft gehad.
- U een combinatie van twee of meer van de volgende symptomen heeft of deze in het verleden heeft gehad: uitslag in het gezicht of verspreide uitslag, rode huid, hoge koorts, griepachtige symptomen, vergrote lymfeklieren (tekenen van een ernstige huidreactie die DRESS wordt genoemd (oftewel geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen), of geneesmiddelenovergevoeligheid genoemd, toxische epidermale necrolyse (TEN) of Stevens-Johnson-syndroom (SJS), zie ook rubriek 4: 'Mogelijke bijwerkingen').

Het is belangrijk op te merken dat patiënten met multipel myeloom, die worden behandeld met pomalidomide, bijkomende soorten kanker kunnen ontwikkelen. Daarom moet uw arts zorgvuldig de voordelen en risico's tegen elkaar afwegen wanneer u dit geneesmiddel krijgt voorgeschreven.

Aan het einde van de behandeling moet u alle ongebruikte capsules terugbrengen naar de apotheek.

Zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding – informatie voor vrouwen en mannen

U dient zich te houden aan de volgende eisen, zoals is beschreven in het Programma ter voorkoming van zwangerschap van Imnovid.

Vrouwen en mannen die Imnovid gebruiken, mogen niet zwanger worden of een kind verwekken. Dit is omdat wordt verwacht dat pomalidomide schadelijk is voor de ongeboren baby. U en uw partner moeten zolang u dit geneesmiddel inneemt effectieve anticonceptiemethoden (om zwangerschap te voorkomen) gebruiken.

Vrouwen

Neem Imnovid niet in als u zwanger bent, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden. Dit is omdat wordt verwacht dat dit geneesmiddel schadelijk is voor de ongeboren baby. Voordat u begint met de behandeling moet u het uw arts vertellen als u zwanger kunt worden, zelfs wanneer u denkt dat het onwaarschijnlijk is dat u zwanger wordt.

Als u zwanger kunt worden:

- moet u effectieve anticonceptiemethoden (om zwangerschap te voorkomen) gebruiken gedurende 4 weken vóór het begin van de behandeling, gedurende de gehele behandelingsperiode en tot 4 weken na afloop van de behandeling. Bespreek met uw arts wat voor u de beste anticonceptiemethode is.
- zal uw arts, elke keer dat hij/zij u dit geneesmiddel voorschrijft, zich ervan verzekeren dat u de noodzakelijke maatregelen begrijpt die moeten worden genomen om zwangerschap te voorkomen.
- zal uw arts vóór de behandeling, om de 4 weken tijdens de behandeling, en 4 weken nadat de behandeling is beëindigd zwangerschapstesten laten uitvoeren.

Als u toch zwanger wordt ondanks de maatregelen ter voorkoming van zwangerschap:

- moet u onmiddellijk stoppen met de behandeling en direct contact opnemen met uw arts.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Imnovid in de moedermelk wordt uitgescheiden. Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of van plan bent dit te gaan doen. Uw arts zal u adviseren of u moet stoppen of kunt doorgaan met het geven van borstvoeding

Mannen

Imnovid komt terecht in het sperma (zaad) van mannen.

- Als uw partner zwanger is of zwanger kan worden, moet u condooms gebruiken gedurende de gehele behandelingsperiode en 7 dagen na het einde van de behandeling.

- Als uw partner zwanger wordt terwijl u Imnovid gebruikt, moet u dat direct aan uw arts vertellen. Uw partner moet haar arts ook direct op de hoogte brengen.

U mag tijdens de behandeling en gedurende 7 dagen na het einde van de behandeling geen zaad of sperma doneren.

Bloeddonatie en bloedonderzoek

U mag tijdens de behandeling en gedurende 7 dagen na het einde van de behandeling geen bloeddonor zijn.

Vóór en tijdens de behandeling met Imnovid zult u regelmatig bloedonderzoeken ondergaan, omdat uw geneesmiddel een daling kan veroorzaken van de aantallen bloedcellen die helpen bij het bestrijden van infecties (witte bloedcellen) en in het aantal cellen dat bloedingen helpt stoppen (bloedplaatjes).

Uw arts zal u vragen een bloedonderzoek te ondergaan:

- vóór de behandeling
- elke week in de eerste 8 weken van de behandeling
- daarna: ten minste elke maand, zo lang u Imnovid inneemt.

Afhankelijk van de resultaten van deze onderzoeken kan uw arts uw dosis Imnovid aanpassen of uw behandeling stoppen. Uw arts kan de dosis ook wijzigen of de behandeling stoppen vanwege uw algemene conditie.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Innovid wordt afgeraden voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Imnovid nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit is omdat Imnovid de wijze waarop sommige geneesmiddelen werken kan beïnvloeden. Ook kunnen sommige andere geneesmiddelen de wijze waarop Imnovid werkt beïnvloeden.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige met name als u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt, voordat u Imnovid inneemt:

- bepaalde antischimmelmiddelen, zoals ketoconazol
- bepaalde antibiotica (bijvoorbeeld ciprofloxacine, enoxacine)
- bepaalde antidepressiva, bijvoorbeeld fluvoxamine.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige mensen voelen zich vermoeid, duizelig, zwak, verward of minder alert wanneer zij Imnovid innemen. Als dit bij u gebeurt, mag u geen voertuigen besturen en geen gereedschappen of machines bedienen.

Innovid bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule en is dus in wezen 'natriumvrij'.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Innovid moet aan u worden gegeven door een arts met ervaring in het behandelen van multipel myeloom.

Innovid wordt ingenomen in combinatie met een ander geneesmiddel, dat dexamethason wordt genoemd. Raadpleeg voor meer informatie over het gebruik en de effecten van dexamethason de bijsluiter van dat geneesmiddel.

Neem uw geneesmiddelen altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Imnovid en dexamethason worden in behandelcycli ingenomen.

- Elke cyclus duurt 28 dagen (4 weken).

Hoeveel moet u innemen?

Imnovid

De aanbevolen dosering van Imnovid is 4 mg per dag. In elke cyclus van 4 weken dient Imnovid gedurende 3 weken eenmaal per dag te worden ingenomen, en daarna gedurende 1 week niet. Dit betekent:

- Dag 1 tot en met 21: neem eenmaal per dag Imnovid in.
- Dag 22 tot en met 28: neem geen Imnovid in.

Dexamethason

De gebruikelijke aanvangsdosering van dexamethason is 40 mg per dag. In elke cyclus van 4 weken dient alleen op de eerste dag van elke week een dosis dexamethason te worden ingenomen. Dit betekent:

- Dag 1, 8, 15 en 22 van elke cyclus: neem een dosis dexamethason in.
- Dag 2 tot en met 7, 9 tot en met 14, 16 tot en met 21 en 23 tot en met 28: neem geen dexamethason in.

Ouderen

Voor patiënten ouder dan 75 jaar wordt de gebruikelijke aanvangsdosering van dexamethason verlaagd naar 20 mg per dag.

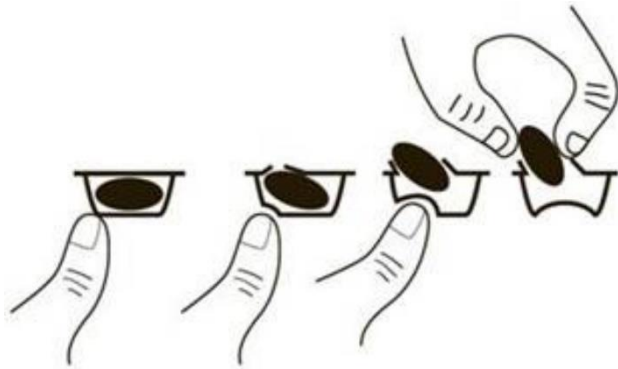
Begin als een cyclus is afgelopen weer met een nieuwe cyclus.

Het kan zijn dat uw arts de dosis Imnovid of dexamethason moet verlagen of de behandeling moet stopzetten op basis van de uitslagen van uw bloedonderzoeken, uw algemene conditie, andere geneesmiddelen die u mogelijk inneemt (bijv. ciprofloxacine, enoxacine en fluvoxamine) en als u bijwerkingen (met name huiduitslag of zwelling) van de behandeling krijgt. Als u lever- of nierproblemen heeft, zal uw arts uw toestand zeer zorgvuldig controleren zolang u dit geneesmiddel krijgt.

Hoe en wanneer neemt u Imnovid in?

- U mag de capsules niet breken, openen of erop kauwen. Als er poeder uit een gebroken capsule Imnovid in aanraking komt met de huid, moet u de huid onmiddellijk en grondig wassen met water en zeep.
- Slik de capsule in zijn geheel in, bij voorkeur met water.
- U kunt de capsules met of zonder voedsel innemen.
- U moet Imnovid elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip innemen.

Om de capsule uit de blisterverpakking te verwijderen drukt u slechts op één uiteinde van de capsule om deze door de folie te drukken. Oefen geen druk uit op het midden van de capsule, aangezien deze hierdoor kan breken.



Uw arts zal u adviseren hoe en wanneer u dit middel moet innemen als u nierproblemen heeft en een dialysebehandeling krijgt.

Duur van de behandeling met Imnovid

U moet doorgaan met de behandelcyclus totdat uw arts u zegt dat u moet stoppen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel Imnovid heeft ingenomen, neem dan contact op met een arts of ga direct naar een ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten om Imnovid in te nemen op een dag dat u dat wel had moeten doen, neem dan uw volgende capsule de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip in. Neem niet meer capsules in dan normaal om een vergeten capsule Imnovid van de vorige dag in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen die kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen

Stop met het innemen van Imnovid en raadpleeg onmiddellijk een arts als een van de volgende ernstige bijwerkingen bij u optreedt – het kan zijn dat u spoedeisende medische behandeling nodig heeft

- Koorts, zere keel, hoesten of wat voor andere verschijnselen van een infectie dan ook (vanwege het verminderde aantal witte bloedcellen die infecties tegengaan)
- Bloeding of blauwe plek zonder oorzaak, inclusief neusbloedingen en darm- of maagbloeding (vanwege effecten op bloedcellen die ‘bloedplaatjes’ worden genoemd)
- Pijn op de borst, of pijn en zwelling in een been, vooral in uw onderbeen of kuit (veroorzaakt door bloedpropjes)
- Kortademigheid (door ernstige infectie van de borst, ontsteking van de long, hartfalen of bloedpropjes)
- Zwelling van gezicht, lippen, tong en keel waardoor er problemen met de ademhaling kunnen ontstaan (door een ernstig soort allergische reactie die ‘angio-oedeem’ wordt genoemd).

Andere minder vaak voorkomende ernstige bijwerkingen

- Opnieuw optreden van hepatitis B-infectie, wat vergeling van de huid en ogen, donkerbruine urine, pijn in de rechterkant van de buik, koorts en misselijkheid en overgeven kan veroorzaken. Informeer uw arts onmiddellijk wanneer u een van deze symptomen opmerkt.

- Bepaalde types huidkanker (plaveiselcelcarcinoom en basaalcelcarcinoom), die veranderingen in het uiterlijk van uw huid of groeisels op de huid kunnen veroorzaken. Als u veranderingen in uw huid opmerkt terwijl u Imnovid inneemt, vertel dat dan uw arts zo snel mogelijk.

Andere bijwerkingen

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- Infecties van de longen
- Daling van het aantal rode bloedcellen. Dit kan bloedarmoede veroorzaken, wat kan leiden tot vermoeidheid en zwakte
- Verminderde eetlust
- Kortademigheid (dyspneu)
- Obstipatie, diarree of misselijkheid
- Spastische spiersamentrekkingen (spierspasmen), botpijn
- Gezwollen lichaam, waaronder gezwollen armen of benen

Vaak (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- Bloeding binnenin de schedel
- Infecties van de neus, bijholten en keel
- Een snelle en onregelmatige hartslag (atriumfibrillatie)
- Hartaanval (pijn op de borst die zich uitspreidt naar de armen, nek, kaak, bezweet en benauwd zijn, misselijk zijn of braken)
- Netelroos (urticaria)
- Een daling van het aantal rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes op hetzelfde moment (pancytopenie). Hierdoor bent u gevoeliger voor bloedingen en blauwe plekken. Het kan zijn dat u zich vermoeid en zwak voelt en kortademig bent. U kunt ook gemakkelijker infecties krijgen.
- Een infectie van het bloed, veroorzaakt door bacteriën
- Hoge gehalten kalium in het bloed, wat een abnormaal hartritme kan veroorzaken
- Lage gehalten natrium in het bloed, wat vermoeidheid en verwardheid, spiertrekkingen, toevallen (epileptische aanvallen) of coma kan veroorzaken
- Hoge concentraties urinezuur in het bloed, wat een vorm van artritis, ook wel jicht genoemd, kan veroorzaken
- Zich verward voelen
- Verminderd bewustzijn
- Verminderde gevoeligheid, tinteling of brandend gevoel op de huid, pijn aan handen of voeten, duizeligheid, onwillekeurige spiersamentrekkingen
- Een draaiërig gevoel in uw hoofd, waardoor u moeïlijk kunt opstaan en normaal kunt bewegen
- Braken
- Huiduitslag
- Jeukende huid
- Nierfalen
- Niet kunnen plassen
- Bekkenpijn
- Afwijkende uitslagen van levertests
- Netelroos

Soms (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):

- Beroerte
- Ontsteking van de lever (hepatitis), wat een jeukende huid, geelverkleuring van de huid of het oogwit (geelzucht), lichtgekleurde ontlasting, donkerkleurige urine en buikpijn kan veroorzaken.
- De afbraak van kankercellen die leidt tot de afgifte van toxische stoffen in de bloedstroom (tumorlyssyndroom). Dit kan tot nierproblemen leiden.

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Wijdverbreide huiduitslag, hoge lichaamstemperatuur, vergrote lymfeklieren en betrokkenheid van andere organen (geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen, ook wel DRESS of geneesmiddelenovergevoeligheid genoemd, toxische epidermale necrolyse of Stevens-Johnson-syndroom). Als u deze symptomen krijgt, moet u stoppen met het gebruik van pomalidomide en onmiddellijk contact opnemen met uw arts of medische hulp zoeken. Zie ook rubriek 2.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doordrukstrip en op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik Imnovid niet als u merkt dat er beschadigingen of tekenen van geknoei met de verpakking van het geneesmiddel zijn.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Al het ongebruikte geneesmiddel moet aan het einde van de behandeling worden ingeleverd bij de apotheek. Het wordt dan op een verantwoorde manier vernietigd en komt niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is pomalidomide.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol (E421), zetmeel, voorverstijfseld, en natriumstearylfumaraat.

Innovid 1 mg harde capsule:

- Elke capsule bevat 1 mg pomalidomide.
- De capsulewand bevat: gelatine, titaniumdioxide (E171), indigotine (E132), geel ijzeroxide (E172) en witte en zwarte inkt.
- De drukinkt bevat: schellak, titaniumdioxide (E171), simethicon, propyleenglycol (E1520) en ammoniumhydroxide (E527) (witte inkt), en schellak, zwart ijzeroxide (E172), propyleenglycol (E1520) en ammoniumhydroxide (E527) (zwarte inkt).

Innovid 2 mg harde capsule:

- Elke capsule bevat 2 mg pomalidomide.
- De capsulewand bevat: gelatine, titaniumdioxide (E171), indigotine (E132), geel ijzeroxide (E172), erytrosine (E127) en witte inkt.
- De drukinkt bevat: witte inkt - schellak, titaniumdioxide (E171), simethicon, propyleenglycol (E1520) en ammoniumhydroxide (E527).

Imnovid 3 mg harde capsule:

- Elke capsule bevat 3 mg pomalidomide.
- De capsulewand bevat: gelatine, titaniumdioxide (E171), indigotine (E132), geel ijzeroxide (E172) en witte inkt.
- De drukinkt bevat: witte inkt - schellak, titaniumdioxide (E171), simethicon, propyleenglycol (E1520) en ammoniumhydroxide (E527).

Imnovid 4 mg harde capsule:

- Elke capsule bevat 4 mg pomalidomide.
- De capsulewand bevat: gelatine, titaniumdioxide (E171), indigotine (E132), briljantblauw FCF (E133) en witte inkt.
- De drukinkt bevat: witte inkt - schellak, titaniumdioxide (E171), simethicon, propyleenglycol (E1520) en ammoniumhydroxide (E527).

Hoe ziet Imnovid eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Imnovid 1 mg harde capsules: donkerblauwe, opake (niet-doorschijnende) dop en gele, opake romp, met daarop "POML 1 mg" gedrukt.

Imnovid 2 mg harde capsules: donkerblauwe, opake (niet-doorschijnende) dop en oranje, opake romp, met daarop "POML 2 mg" gedrukt.

Imnovid 3 mg harde capsules: donkerblauwe, opake (niet-doorschijnende) dop en groene, opake romp, met daarop "POML 3 mg" gedrukt.

Imnovid 4 mg harde capsules: donkerblauwe, opake (niet-doorschijnende) dop en blauwe, opake romp, met daarop "POML 4 mg" gedrukt.

Elke verpakking bevat 21 capsules.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.