LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pomalidomide Krka 1 mg kovat kapselit
Pomalidomide Krka 2 mg kovat kapselit
Pomalidomide Krka 3 mg kovat kapselit
Pomalidomide Krka 4 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pomalidomide Krka 1 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää 1 mg pomalidomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kova kapseli sisältää 90,98 mg isomaltia.

Pomalidomide Krka 2 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää 2 mg pomalidomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kova kapseli sisältää 89,98 mg isomaltia.

Pomalidomide Krka 3 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää 3 mg pomalidomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kova kapseli sisältää 88,98 mg isomaltia.

Pomalidomide Krka 4 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää 4 mg pomalidomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kova kapseli sisältää 87,98 mg isomaltia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli)

Pomalidomide Krka 1 mg kovat kapselit

Kovat liivatekapselit, koko 2. Kapselin pituus: 17,3±0,5 mm. Kapselin runko on vaaleankeltainen tai ruskeankeltainen, johon on painettu mustalla merkintä ”1”. Kapselin kansi on sininen. Kapselin sisällä on vaaleankeltaista tai keltaista jauhetta.

Pomalidomide Krka 2 mg kovat kapselit

Kovat liivatekapselit, koko 2. Kapselin pituus: 17,3±0,5 mm. Kapselin runko on oranssi tai ruskeanoranssi, johon on painettu valkoisella merkintä ”2”. Kapselin kansi on sininen. Kapselin sisällä on vaaleankeltaista tai keltaista jauhetta.

Pomalidomide Krka 3 mg kovat kapselit

Kovat liivatekapselit, koko 2. Kapselin pituus: 17,3±0,5 mm. Kapselin runko on sinivihreä, johon on painettu valkoisella merkintä ”3”. Kapselin kansi on sininen. Kapselin sisällä on vaaleankeltaista tai keltaista jauhetta.

Pomalidomide Krka 4 mg kovat kapselit

Kovat liivatekapselit, koko 2. Kapselin pituus: 17,3±0,5 mm. Kapselin runko on vaaleansininen, johon on painettu valkoisella merkintä ”4”. Kapselin kansi on sininen. Kapselin sisällä on vaaleankeltaista tai keltaista jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Annostus

Pomalidomidi bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä
Pomalidomidin suositeltu aloitusannos on 4 mg, joka otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa 21 vuorokauden pituisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–14.

Pomalidomidia annetaan bortetsomibin ja deksametasonin kanssa taulukon 1 mukaisesti. Bortetsomibin suositeltu aloitusannos on 1,3 mg/m^2 laskimoon tai ihon alle kerran vuorokaudessa taulukon 1 mukaisina päivinä. Deksametasonin suositeltu annos on 20 mg, joka otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa taulukon 1 mukaisina päivinä.

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

Taulukko 1. Pomalidomidin suositeltu annostusohjelma bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä

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

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

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

Pomalidomidiannoksen muuttaminen tai hoidon keskeyttäminen
Jotta uusi pomalidomidisykli voidaan aloittaa, neutrofiilimäärän on oltava ≥ 1 x 10^9/l ja trombosyyttimäärän ≥ 50 x 10^9/l.

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

Taulukko 2. Ohjeet pomalidomidiannoksen muuttamiseen[∞]

Toksisuus	Annosmuutos
Neutropenia* ANC** < 0,5 x 10^9/l tai kuumeinen neutropenia (kuumetta ≥ 38,5 °C ja ANC < 1 x 10^9/l)	Keskeytä pomalidomidihoito hoitosyklin jäljellä olevaksi ajaksi. Seuraa TVK:ta*** viikoittain.
ANC palaa arvoon ≥ 1 x 10^9/l	Jatka pomalidomidihoitoa annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi kuin edellinen annos.
Tämän jälkeen aina, kun arvo pienenee < 0,5 x 10^9/l	Keskeytä pomalidomidihoito.
ANC palaa arvoon ≥ 1 x 10^9/l	Jatka pomalidomidihoitoa annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi kuin edellinen annos.
Trombosytopenia Trombosyyttimäärä < 25 x 10^9/l	Keskeytä pomalidomidihoito hoitosyklin jäljellä olevaksi ajaksi. Seuraa TVK:ta*** viikoittain.
Trombosyyttimäärä palaa arvoon ≥ 50 x 10^9/l	Jatka pomalidomidihoitoa annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi kuin edellinen annos.
Tämän jälkeen aina, kun arvo pienenee < 25 x 10^9/l	Keskeytä pomalidomidihoito.
Trombosyyttimäärä palaa arvoon ≥ 50 x 10^9/l	Jatka pomalidomidihoitoa annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi kuin edellinen annos.
Ihottuma Ihottuma = 2. tai 3. asteen	Harkitse pomalidomidihoidon keskeyttämistä tai lopettamista.
Ihottuma = 4. asteen tai rakkulainen (mukaan lukien angioedeema, anafylaktinen reaktio, hilseilevä tai rakkulainen ihottuma tai epäilty Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) tai yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)).	Lopeta hoito pysyvästi (ks. kohta 4.4).

Muut Muut ≥ 3. asteen pomalidomidiin liittyvät haittavaikutukset	Keskeytä pomalidomidihoito hoitosyklin jäljellä olevaksi ajaksi. Jatka hoitoa seuraavassa hoitosyklissä annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi kuin edellinen annos (haittavaikutuksen tulee olla hävinnyt tai lieventynyt ≤ 2. asteeseen, ennen kuin hoitoa jatketaan).

∞ Tämän taulukon ohjeet annoksen muuttamiseen koskevat pomalidomidia bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä sekä pomalidomidia deksametasoniin yhdistettynä.
* Neutropenian ilmaantuessa lääkärin on harkittava kasvutekijöiden käyttöä.
** ANC – absoluuttinen neutrofiilimäärä.
*** TVK – täydellinen verenkuva.

Taulukko 3. Pomalidomidiannoksen pienentäminen∞

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

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

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

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

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

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

Taulukko 4. Deksametasoniannoksen muuttaminen

Toksisuus	Annosmuutos
Dyspepsia = 1. tai 2. asteen Dyspepsia ≥ 3. asteen	Älä muuta annosta, ja hoida histamiinireseptorin (H_2) salpaajalla tai vastaavalla. Jos oireet jatkuvat, pienennä annosta yhdellä annostasolla. Keskeytä hoito, kunnes oireet ovat hallinnassa. Lisää H_2-salpaaja tai vastaava, ja jatka annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi kuin edellinen annos.
Turvotus ≥ 3. asteen	Pienennä annosta yhdellä annostasolla, ja käytä tarpeen mukaan diureetteja.

Sekavuus tai mielialan vaihtelut ≥ 2. asteen	Keskeytä hoito, kunnes oireet häviävät. Jatka annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi kuin edellinen annos.
Lihasheikkous ≥ 2. asteen	Keskeytä hoito, kunnes lihasheikkous ≤ 1. asteen. Jatka annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi kuin edellinen annos.
Hyperglykemia ≥ 3. asteen	Pienennä annosta yhdellä annostasolla. Hoida tarvittaessa insuliinilla tai suun kautta annettavilla verensokeria alentavilla lääkkeillä.
Akuutti haimatulehdus	Keskeytä deksametasonihoito.
Muut ≥ 3. asteen deksametasoniin liittyvät haittavaikutukset	Keskeytä deksametasonihoito, kunnes haittavaikutus lievenee ≤ 2. asteeseen. Jatka annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi kuin edellinen annos.

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

Taulukko 5. Deksametasoniannoksen pienentäminen

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

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

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

Pomalidomidi deksametasoniin yhdistettynä
Pomalidomidin suositeltu aloitusannos on 4 mg pomalidomidia, joka otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden pituisen syklin vuorokausina 1–21.

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

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

Pomalidomidiannoksen muuttaminen tai hoidon keskeyttäminen
Ohjeet pomalidomidihoidon keskeyttämiseen ja pomalidomidiannoksen pienentämiseen haittavaikutusten yhteydessä on esitetty taulukoissa 2 ja 3.

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

Taulukko 6. Deksametasoniannoksen pienentäminen

Annostaso	**≤ 75-vuotiaat Kunkin 28 vrk:n syklin vuorokaudet 1, 8, 15 ja 22**	**> 75-vuotiaat Kunkin 28 vrk:n syklin vuorokaudet 1, 8, 15 ja 22**
Aloitusannos	40 mg	20 mg
Annostaso -1	20 mg	12 mg
Annostaso -2	10 mg	8 mg

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

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat
Pomalidomidiannoksen säätäminen ei ole tarpeen.

Pomalidomidi bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä
Deksametasonin aloitusannos > 75-vuotiaille potilaille on:
- Hoitosyklit 1–8: 10 mg kerran vuorokaudessa kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin vuorokausina 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12
- Hoitosykli 9 ja sen jälkeiset hoitosyklit: 10 mg kerran vuorokaudessa kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin vuorokausina 1, 2, 8 ja 9.

Pomalidomidi deksametasoniin yhdistettynä
Deksametasonin aloitusannos > 75-vuotiaille potilaille on:
- 20 mg kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden pituisen syklin vuorokausina 1, 8, 15 ja 22.

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

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

Pediatriset potilaat
Ei ole asianmukaista käyttää pomalidomidia 0–17 vuoden ikäisten lasten multippelin myelooman hoitoon.
Pomalidomidia on tutkittu hyväksyttyjen käyttöaiheidensa ulkopuolella 4–18-vuotiailla lapsilla, joilla on uusiutuneita tai eteneviä aivokasvaimia. Tutkimustulosten perusteella ei kuitenkaan ollut mahdollista päätellä, että tällaisen käytön hyödyt ylittäisivät riskit. Tällä hetkellä saatavana olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

Antotapa

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

Älä paina pomalidomidikapseleita läpipainopakkauksen folion läpi, koska tämä voi vahingoittaa kapselia. Kapseli poistetaan pakkauksesta vetämällä suojafolio irti yksittäisen irrotetun kapselilokeron reunasta.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Teratogeenisuus

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

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

Kriteerit naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi

Naispotilaan tai miespotilaan naispuolisen kumppanin ei katsota olevan hedelmällinen, jos hän täyttää vähintään yhden seuraavista kriteereistä:
- ikä ≥ 50 vuotta ja luonnollisesti amenorreeinen ≥ 1 vuoden (amenorrea syöpähoidon jälkeen tai imetyksen aikana ei sulje pois raskauden mahdollisuutta)
- ennenaikainen munasarjojen vajaatoiminta, jonka gynekologian erikoislääkäri on varmistanut
- aiemmin suoritettu salpingo-ooforektomia tai hysterektomia
- XY-genotyyppi, Turnerin oireyhtymä, kohdun puuttuminen.

Neuvonta

Pomalidomidi on vasta-aiheinen naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät kaikki seuraavat kriteerit täyty:
- hän ymmärtää sikiölle odotettavasti aiheutuvan teratogeenisen riskin
- hän ymmärtää keskeytyksettä vähintään 4 viikkoa ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja vähintään 4 viikkoa hoidon päätyttyä käytettävän luotettavan ehkäisyn välttämättömyyden
- vaikka naisella, joka voi tulla raskaaksi, olisi amenorrea, hänen on noudatettava kaikkia luotettavasta ehkäisystä annettuja ohjeita
- hänen on kyettävä käyttämään luotettavia ehkäisymenetelmiä
- hän on tietoinen ja ymmärtää raskauden mahdolliset seuraukset ja tarpeen nopeaan konsultointiin raskauden mahdollisuuden yhteydessä

- hän ymmärtää hoidon aloittamisen tarpeen heti pomalidomidin määräämisen jälkeen, raskaustestin ollessa negatiivinen
- hän ymmärtää ja hyväksyy vähintään 4 viikon välein tehtävän raskaustestin välttämättömyyden lukuun ottamatta tapauksia, joissa munanjohdinsterilisaatio on varmistettu
- hän myöntää ymmärtävänsä pomalidomidin käyttöön liittyvät vaarat ja välttämättömät varotoimet.

Lääkkeen määräävän lääkärin on varmistettava niiden naisten osalta, jotka voivat tulla raskaaksi, että:
- potilas täyttää raskaudenehkäisyohjelman asettamat vaatimukset ja potilas ymmärtää asian riittävästi
- potilas on hyväksynyt edellä mainitut hoidon ehdot.

Pomalidomidia käyttävien miespotilaiden osalta farmakokineettiset tiedot ovat osoittaneet, että pomalidomidia esiintyy ihmisen siemennesteessä hoidon aikana. Varotoimena, ja ottaen huomioon erityiset väestöryhmät, joilla on mahdollisesti pidentynyt eliminaatioaika, esim. maksan vajaatoimintaa sairastavat, kaikkien pomalidomidia käyttävien miespotilaiden on täytettävä seuraavat ehdot:
- hänen on ymmärrettävä odotettava teratogeeninen vaara, mikäli hän on sukupuolisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi
- hänen on ymmärrettävä kondomin käytön välttämättömyys, mikäli hän on sukupuolisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi, ja joka ei käytä tehokasta raskaudenehkäisyä, koko hoidon ja hoitotaukojen aikana sekä 7 päivän ajan hoitotauon alkamisesta ja/tai hoidon loppumisesta. Tämä koskee myös miehiä, joille on tehty vasektomia, ja heidän on käytettävä kondomia ollessaan yhdynnässä raskaana olevan naisen kanssa tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi, sillä siemenneste voi siittiöiden puuttumisesta huolimatta sisältää pomalidomidia.
- hänen on ymmärrettävä, että jos hänen naispuolinen kumppaninsa tulee raskaaksi pomalidomidihoidon aikana tai 7 päivän kuluessa pomalidomidihoidon lopettamisen jälkeen, hänen on ilmoitettava siitä välittömästi hoitavalle lääkärille, ja että tällöin on suositeltavaa, että naispuolinen kumppani saa arviointia ja ohjeita varten lähetteen teratologiaan erikoistuneelle tai siitä kokemusta saaneelle lääkärille.

<u>Ehkäisy</u>

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

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

Pomalidomidia ja deksametasonia käyttävien multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden suurentuneen laskimotromboemboliariskin vuoksi suun kautta otettavia yhdistelmäehkäisytabletteja ei suositella (ks. myös kohta 4.5). Jos potilas käyttää suun kautta otettavaa yhdistelmäehkäisyvalmistetta, potilaan tulee siirtyä käyttämään jotakin edellä mainituista luotettavista menetelmistä. Laskimotromboembolia on mahdollinen 4–6 viikkoa suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön lopettamisen jälkeen. Ehkäisyyn käytettävien steroidien teho saattaa heikentyä, jos niitä käytetään samanaikaisesti deksametasonin kanssa (ks. kohta 4.5).

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

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

Raskaustesti

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

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

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

Lisävarotoimet

Potilaita on neuvottava, ettei tätä lääkevalmistetta saa koskaan antaa toiselle henkilölle ja että käyttämättömät kapselit on palautettava apteekkiin hoidon päätyttyä.

Potilaat eivät saa luovuttaa verta, siittiöitä tai spermaa hoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien) eikä vähintään 7 päivään pomalidomidihoidon päättymisen jälkeen.

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

Koulutusmateriaali, lääkkeen määräämiseen ja antoon liittyvät rajoitukset

Myyntiluvan haltija toimittaa terveydenhuollon ammattilaisille koulutusmateriaalia, joka sisältää varoituksia pomalidomidin odotettavasta teratogeenisuudesta, neuvoja raskaudenehkäisystä ennen hoidon alkamista ja tietoa raskaustestien tekemisen välttämättömyydestä, auttaakseen potilaita välttämään sikiön altistumista pomalidomidille. Lääkkeen määräävän lääkärin on kerrottava potilaalle odotettavissa olevasta teratogeenisesta riskistä ja raskaudenehkäisyyn liittyvistä tarkoin noudatettavista toimenpiteistä, jotka on määritetty raskaudenehkäisyohjelmassa, sekä annettava potilaalle asianmukainen koulutusesite, potilaskortti ja/tai vastaava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitun mukaisesti. Kunkin maan kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitusti on otettu käyttöön kontrolloitu käyttöönoton ohjelma, joka käsittää potilaskortin ja/tai vastaavan menetelmän käytön lääkkeen määräämisen ja/tai toimittamisen kontrollia varten sekä käyttöaihetta koskevien tietojen keräämisen kyseisellä kansallisella alueella tapahtuvan käyttöaiheesta poikkeavan käytön seuraamista varten. Raskaustestin, lääkkeen määräämisen ja lääkkeen

toimittamisen tulisi mieluiten tapahtua samana päivänä. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pomalidomidi tulee toimittaa 7 vuorokauden kuluessa lääkkeen määräämisestä ja lääkärin valvoman raskaustestin negatiivisen tuloksen jälkeen. Lääkettä saa määrätä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, enintään 4 viikon hoitojaksoa varten hyväksyttyjen käyttöaiheiden annostusohjelmien mukaisesti (ks. kohta 4.2). Muille potilaille lääkettä saa määrätä enintään 12 viikon hoitojaksoa varten.

Hematologiset tapahtumat

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

Tromboemboliset tapahtumat

Pomalidomidia joko yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin tai yhdessä deksametasonin kanssa saaville potilaille on kehittynyt laskimotromboembolisia tapahtumia (pääasiassa syviä laskimotrombooseja ja keuhkoemboliaa) ja valtimotromboositapahtumia (sydäninfarkteja ja aivoverisuonitapahtumia) (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla tiedetään olevan tromboembolian riskitekijöitä, mukaan lukien aiempi tromboosi, potilasta on seurattava huolellisesti. Muutettavissa olevien riskitekijöiden, kuten tupakoinnin, hypertension ja hyperlipidemian, minimoimiseksi on ryhdyttävä toimenpiteisiin. Potilaan ja lääkärin on tarkkailtava tromboembolian oireita ja löydöksiä. Potilasta on neuvottava hakeutumaan hoitoon, jos hänelle kehittyy oireita, kuten hengenahdistusta, rintakipua tai raajojen turvotusta. Antikoagulanttihoitoa (ellei vasta-aiheinen) suositellaan (esim. asetyylisalisyylihappoa, varfariinia, hepariinia tai klopidogreeliä), varsinkin jos potilailla on lisäksi muita tromboottisia riskitekijöitä. Päätös profylaktisista antitromboottisista toimenpiteistä tulee tehdä yksittäisen potilaan taustalla olevien riskitekijöiden huolellisen arvioinnin jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa potilaat saivat profylaktisesti asetyylisalisyylihappoa tai vaihtoehtoista antitromboottista hoitoa. Erytropoieettisten lääkeaineiden käyttö lisää tromboottisten tapahtumien, kuten tromboembolian, riskiä. Erytropoieettisia lääkeaineita tai muita tromboembolisten tapahtumien riskiä lisääviä lääkeaineita on siksi käytettävä varoen.

Kilpirauhassairaudet

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

Perifeerinen neuropatia

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

Merkityksellinen sydämen toimintahäiriö

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

pomalidomidihoitoa harkitaan tälle potilasryhmälle, on noudatettava asianmukaista varovaisuutta, muun muassa seuraamalla potilaan tilaa säännöllisesti sydäntapahtumien löydösten tai oireiden havaitsemiseksi.

Tuumorilyysioireyhtymä

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

Muut primaarisyövät

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

Allergiset reaktiot ja vaikeat ihoreaktiot

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

Huimaus ja sekavuus

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

Interstitiaalinen keuhkosairaus

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

Maksan toiminnan häiriöt

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

Infektiot

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

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

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

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

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Natrium
Pomalidomide Krka sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Isomalti
Pomalidomide Krka sisältää isomaltia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pomalidomidin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus pomalidomidiin

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

Deksametasoni

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / ehkäisy miehille ja naisille

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

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Pomalidomidi bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä
Yleisimmin raportoidut veri- ja imukudos -elinjärjestelmäluokkaan kuuluvat haittavaikutukset olivat neutropenia (54,0 %), trombosytopenia (39,9 %) ja anemia (32,0 %). Muita yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat muun muassa perifeerinen sensorinen neuropatia (48,2 %), väsymys (38,8 %), ripuli (38,1 %), ummetus (38,1 %) ja raajojen turvotus (36,3 %). Yleisimmin raportoidut 3. tai 4. asteen haittavaikutukset kuuluivat veri- ja imukudos -elinjärjestelmäluokkaan ja ne olivat neutropenia (47,1 %), trombosytopenia (28,1 %) ja anemia (15,1 %). Yleisimmin raportoitu vakava haittavaikutus oli keuhkokuume (12,2 %). Muita raportoituja vakavia haittavaikutuksia olivat kuume (4,3 %), alahengitystieinfektio (3,6 %), influenssa (3,6 %), keuhkoembolia (3,2 %), eteisvärinä (3,2 %) ja akuutti munuaisvaurio (2,9 %).

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

Haittavaikutuksia esiintyi tyypillisesti useammin kahden ensimmäisen pomalidomidihoitosyklin aikana verrattuna myöhempiin sykleihin.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

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

Yleisyydet on määritetty voimassa olevien ohjeistojen mukaan seuraavasti: hyvin yleinen (≥1/10), yleinen (≥1/100, <1/10), melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 7. Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset

Yhdistelmähoito	**Pomalidomidi/ bortetsomibi/ deksametasoni**		**Pomalidomidi/ deksametasoni**	
Elinjärjestelmä /Suositeltava MedDRA-termi	**Kaikki haitta-vaikutukset**	**3.−4. asteen haitta-vaikutukset**	**Kaikki haitta-vaikutukset**	**3.−4. asteen haitta-vaikutukset**
Infektiot				
Keuhkokuume	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	-	-
Keuhkokuume (bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot, mukaan lukien opportunistiset infektiot)	-	-	Hyvin yleinen	Yleinen
Keuhkoputkitulehdus	Hyvin yleinen	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Ylähengitystieinfektio	Hyvin yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Viruksen aiheuttama ylähengitystieinfektio	Hyvin yleinen	-	-	-
Sepsis	Yleinen	Yleinen	-	-
Septinen sokki	Yleinen	Yleinen	-	-
Neutropeeninen sepsis	-	-	Yleinen	Yleinen
Clostridium difficile -koliitti	Yleinen	Yleinen	-	-
Pesäkekeuhkokuume	-	-	Yleinen	Yleinen
Hengitystieinfektio	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Alahengitystieinfektio	Yleinen	Yleinen	-	-
Keuhkoinfektio	Yleinen	Melko harvinainen	-	-
Influenssa	Hyvin yleinen	Yleinen	-	-
Bronkioliitti	Yleinen	Yleinen	-	-
Virtsatieinfektio	Hyvin yleinen	Yleinen	-	-
Nenänielun tulehdus	-	-	Yleinen	-
Vyöruusu	-	-	Yleinen	Melko harvinainen
B-hepatiitin aktivoituminen uudelleen	-	-	Tuntematon*	Tuntematon*
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)				
Tyvisolusyöpä	Yleinen	Melko harvinainen	-	-
Ihon tyvisolusyöpä	-	-	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ihon okasolusyöpä	-	-	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Veri ja imukudos				

Neutropenia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Trombosytopenia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Leukopenia	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Anemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kuumeinen neutropenia	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Lymfopenia	Yleinen	Yleinen	-	-
Pansytopenia	-	-	Yleinen*	Yleinen*
Immuunijärjestelmä				
Angioedeema	-	-	Yleinen*	Melko harvinainen*
Urtikaria	-	-	Yleinen*	Melko harvinainen*
Anafylaktinen reaktio	Tuntematon*	Tuntematon*	-	-
Kiinteän elinsiirteen hyljintä	Tuntematon*	-	-	-
Umpieritys				
Hypotyreoosi	Melko harvinainen *	-	-	--
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				
Hypokalemia	Hyvin yleinen	Yleinen	-	-
Hyperglykemia	Hyvin yleinen	Yleinen	-	-
Hypomagnesemia	Yleinen	Yleinen	-	-
Hypokalsemia	Yleinen	Yleinen	-	-
Hypofosfatemia	Yleinen	Yleinen	-	-
Hyperkalemia	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Hyperkalsemia	Yleinen	Yleinen	-	-
Hyponatremia	-	-	Yleinen	Yleinen
Vähentynyt ruokahalu	-	-	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Hyperurikemia	-	-	Yleinen*	Yleinen*
Tuumorilyysioire-yhtymä	-	-	Melko harvinai-nen*	Melko harvinainen*
Psyykkiset häiriöt				
Unettomuus	Hyvin yleinen	Yleinen	-	-
Masennus	Yleinen	Yleinen	-	-
Sekavuustila	-	-	Yleinen	Yleinen
Hermosto				
Perifeerinen sensorinen neuropatia	Hyvin yleinen	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Heitehuimaus	Hyvin yleinen	Melko harvinai-	Yleinen	Melko harvinainen

		nen		
Vapina	Hyvin yleinen	Melko harvinai-nen	Yleinen	Melko harvinainen
Pyörtyminen	Yleinen	Yleinen	-	-
Perifeerinen sensomotorinen neuropatia	Yleinen	Yleinen	-	-
Parestesia	Yleinen	-	-	-
Makuhäiriö	Yleinen	-	-	-
Alentunut tajunnan taso	-	-	Yleinen	Yleinen
Kallonsisäinen verenvuoto	-	-	Yleinen*	Melko harvinainen*
Aivoverisuoni-tapahtuma	-	-	Melko harvinai-nen*	Melko harvinainen*
Silmät				
Kaihi	Yleinen	Yleinen	-	-
Kuulo ja tasapainoelin				
Kiertohuimaus	-	-	Yleinen	Yleinen
Sydän				
Eteisvärinä	Hyvin yleinen	Yleinen	Yleinen*	Yleinen*
Sydämen vajaatoiminta	-	-	Yleinen*	Yleinen*
Sydäninfarkti	-	-	Yleinen*	Melko harvinainen*
Verisuonisto				
Syvä laskimotromboosi	Yleinen	Melko harvinain en	Yleinen	Melko harvinainen
Hypotensio	Yleinen	Yleinen	-	-
Hypertensio	Yleinen	Yleinen	-	-
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				
Hengenahdistus	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Yskä	Hyvin yleinen	-	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Keuhkoembolia	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Nenäverenvuoto	-	-	Yleinen*	Melko harvinainen*
Interstitiaalinen keuhkosairaus	-	-	Yleinen*	Melko harvinainen*
Ruoansulatuselimistö				
Ripuli	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Oksentelu	Hyvin yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Melko harvinainen	Hyvin yleinen	Melko harvinainen

Ummetus	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Vatsakipu	Hyvin yleinen	Yleinen	-	-
Ylävatsakipu	Yleinen	Melko harvinainen	-	-
Suutulehdus	Yleinen	Melko harvinainen	-	-
Suun kuivuminen	Yleinen	-	-	-
Vatsan turvotus	Yleinen	Melko harvinainen	-	-
Maha-suolikanavan verenvuoto	-	-	Yleinen	Melko harvinainen
Maksa ja sappi				
Hyperbilirubinemia	-	-	Melko harvinai-nen	Melko harvinainen
Maksatulehdus	-	-	Melko harvinai-nen*	-
Iho ja ihonalainen kudos				
Ihottuma	Hyvin yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Kutina	-	-	Yleinen	-
Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä	-	-	Tuntematon*	Tuntematon*
Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	-	-	Tuntematon*	Tuntematon*
Stevens–Johnsonin oireyhtymä	-	-	Tuntematon*	Tuntematon*
Luusto, lihakset ja sidekudos				
Lihasheikkous	Hyvin yleinen	Yleinen	-	-
Selkäkipu	Hyvin yleinen	Yleinen	-	-
Luukipu	Yleinen	Melko harvinain en	Hyvin yleinen	Yleinen
Lihaskrampit	Hyvin yleinen	-	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet				
Akuutti munuaisvaurio	Yleinen	Yleinen	-	-
Krooninen munuaisvaurio	Yleinen	Yleinen	-	-
Virtsaumpi	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Munuaisten vajaatoiminta	-	-	Yleinen	Yleinen
Sukupuolielimet ja rinnat				
Lantiokipu			Yleinen	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				

Väsymys	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Kuume	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Raajojen turvotus	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Sydämeen liittymätön rintakipu	Yleinen	Yleinen	-	-
Turvotus	Yleinen	Yleinen	-	-
Tutkimukset				
Suurentunut alaniiniaminotrans-feraasipitoisuus	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Painon lasku	Yleinen	Yleinen	-	-
Vähentynyt neutrofiilimäärä	-	-	Yleinen	Yleinen
Vähentynyt veren valkosolumäärä	-	-	Yleinen	Yleinen
Vähentynyt trombosyyttimäärä	-	-	Yleinen	Yleinen
Suurentunut veren virtsahappo-pitoisuus	-	-	Yleinen*	Melko harvinainen*
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot				
Kaatuminen	Yleinen	Yleinen	-	-

* Raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä käytössä.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Tässä kohdassa kuvatut esiintyvyydet on saatu kliinisistä tutkimuksista potilailla, jotka saivat pomalidomidia yhdistelmähoitona bortetsomibin ja deksametasonin kanssa (Pom + Bor + Deks) tai pomalidomidia yhdistelmähoitona deksametasonin kanssa (Pom + Deks).

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

Neutropenia ja trombosytopenia
Neutropeniaa esiintyi enintään 54,0 %:lla potilaista (Pom + Bor + Deks), ja 3. tai 4. asteen neutropeniaa esiintyi 47,1 %:lla potilaista (Pom + Bor + Deks). Neutropenia oli harvoin vakavaa, ja se johti 0,7 %:lla potilaista hoidon lopettamiseen.

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

Trombosytopeniaa esiintyi 39,9 %:lla potilaista (Pom + Bor + Deks) ja 27,0 %:lla potilaista (Pom + Deks). Trombosytopenia raportoitiin 3. tai 4. asteen haittavaikutuksena 28,1 %:lla potilaista (Pom + Bor + Deks) ja 20,7 %:lla potilaista (Pom + Deks), se johti pomalidomidihoidon lopettamiseen 0,7 %:lla potilaista (Pom + Bor + Deks) ja 0,7 %:lla potilaista (Pom + Deks), ja se oli vakavaa 0,7 %:lla potilaista (Pom + Bor + Deks) ja 1,7 %:lla potilaista (Pom + Deks) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Neutropeniaa ja trombosytopeniaa esiintyi tyypillisesti useammin kahden ensimmäisen pomalidomidihoitosyklin aikana verrattuna myöhempiin sykleihin käytettäessä pomalidomidia yhdistelmähoitona bortetsomibin ja deksametasonin tai pelkän deksametasonin kanssa.

Infektiot
Infektio oli yleisin ei-hematologinen toksisuus.

Infektioita esiintyi 83,1 %:lla potilaista (Pom + Bor + Deks) ja 55,0 %:lla potilaista (Pom + Deks) (näistä 3. tai 4. asteen haittavaikutuksina raportoitiin 34,9 % Pom + Bor + Deks -ryhmässä ja 24,0 % Pom + Deks -ryhmässä). Keuhkokuume ja ylähengitystieinfektiot olivat yleisimmin ilmenneet infektiot. Kuolemaan johtaneita infektioita (5. aste) ilmeni 4,0 %:lla potilaista (Pom + Bor + Deks) ja 2,7 %:lla potilaista (Pom + Deks). Infektiot johtivat pomalidomidihoidon lopettamiseen 3,6 %:lla potilaista Pom + Bor + Deks -ryhmässä ja 2,0 %:lla potilaista Pom + Deks -ryhmässä.

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

Laskimoiden tromboembolisia tapahtumia (VTE) esiintyi 12,2 %:lla potilaista (Pom + Bor + Deks) ja 3,3 %:lla potilaista (Pom + Deks) (3. tai 4. asteen tapahtumia esiintyi 5,8 %:lla Pom + Bor + Deks -hoitoa saaneista potilaista ja 1,3 %:lla Pom + Dex -hoitoa saaneista potilaista). Vakava laskimon tromboembolinen tapahtuma raportoitiin 4,7 %:lla potilaista (Pom + Bor + Deks) ja 1,7 %:lla potilaista (Pom + Deks). Kuolemaan johtaneita tapahtumia ei raportoitu, ja laskimon tromboemboliset tapahtumat johtivat pomalidomidihoidon lopettamiseen enintään 2,2 %:lla potilaista (Pom + Bor + Deks).

Perifeerinen neuropatia – pomalidomidi bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä
Potilaita, joilla oli jatkuvaa ≥ 2. asteen perifeeristä neuropatiaa, johon liittyi kipua, satunnaistamista edeltävien 14 vuorokauden aikana, ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin. Perifeeristä neuropatiaa esiintyi 55,4 %:lla potilaista (10,8 %:lla 3. asteen ja 0,7 %:lla 4. asteen). Altistuksen mukaan korjatut esiintyvyydet olivat verrannollisia hoitoryhmien kesken. Noin 30 %:lla potilaista, joilla esiintyi perifeeristä neuropatiaa, oli lähtötilanteen tietojen mukaan aiemmin esiintynyt neuropatiaa. Perifeerinen neuropatia johti bortetsomibihoidon lopettamiseen noin 14,4 %:lla potilaista, pomalidomidihoidon lopettamiseen 1,8 %:lla potilaista ja deksametasonihoidon lopettamiseen 1,8 %:lla Pom + Bor + Deks -ryhmän potilaista ja 8,9 %:lla Bor + Deks -ryhmän potilaista.

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

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

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

Pediatriset potilaat

Ilmoitetut haittavaikutukset pediatrisilla potilailla (4–18-vuotiaat), joilla oli uusiutuneita tai eteneviä aivokasvaimia, vastasivat pomalidomidin tunnettua turvallisuusprofiilia aikuispotilailla (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

Yliannostustapauksessa suositellaan elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Pomalidomidin läsnä ollessa *in vitro* substraattiproteiinit Aiolos ja Ikaros ubikitinoituvat ja myöhemmin hajoavat, mikä johtaa suoriin sytotoksisiin ja immunomodulatorisiin vaikutuksiin. Pomalidomidihoito *in vivo* pienensi Ikaros-proteiinin pitoisuutta relapsoitunutta ja lenalidomidille refraktorista multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Pomalidomidi bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä
Pomalidomidin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä bortetsomibin ja pieniannoksisen deksametasonin kanssa (Pom + Bor + PA deks) verrattiin bortetsomibiin ja pieniannoksiseen deksametasoniin (Bor + PA deks) vaiheen III satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa (CC-4047-MM-007)

multippelia myeloomaa sairastavilla aikuispotilailla, jotka olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa (mukaan lukien lenalidomidia) ja joiden sairaus oli edennyt viimeisimmän hoidon aikana tai sen jälkeen. Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 559 potilasta, joista 281 satunnaistettiin Pom + Bor + PA deks -ryhmään ja 278 Bor + PA deks -ryhmään. Potilaista 54 % oli miehiä, ja kaikkien osallistujien iän mediaani oli 68 vuotta (min. 27 vuotta, maks. 89 vuotta). Noin 70 % potilaista oli refraktorisia lenalidomidille (71,2 % Pom + Bor + PA deks -ryhmässä, 68,7 % Bor + PA deks -ryhmässä). Noin 40 %:lla potilaista tauti oli uusiutunut ensimmäistä kertaa, ja noin 73 % oli saanut bortetsomibia aiempana hoitona.

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

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

Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista on esitetty taulukossa 8 (tietojen katkaisupiste: 26. lokakuuta 2017). ITT-potilasjoukon PFS-ajan Kaplan-Meier-käyrä on esitetty kuvassa 1.

Taulukko 8. Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista

	Pom + Bor + PA deks (N = 281)	Bor + PA deks (N = 278)
Elossaolo ilman taudin etenemistä (Progression Free Survival, PFS) (kuukautta)		
Ajan mediaani[a] (95 %:n luottamusväli)[b]	11,20 (9,66, 13,73)	7,10 (5,88, 8,48)
Riskitiheyksien suhde (Hazard ratio, HR)[c] (95 %:n luottamusväli), p-arvo[d]	0,61 (0,49, 0,77), < 0,0001	
Kokonaisvasteosuus, n (%)	82,2 %	50,0 %
Täydellinen vaste lisäehdoin (Stringent complete response, sCR)	9 (3,2)	2 (0,7)
Täydellinen vaste (Complete response, CR)	35 (12,5)	9 (3,2)
Erittäin hyvä osittainen vaste (Very good partial response, VGPR)	104 (37,0)	40 (14,4)
Osittainen vaste (Partial response, PR)	83 (29,5)	88 (31,7)

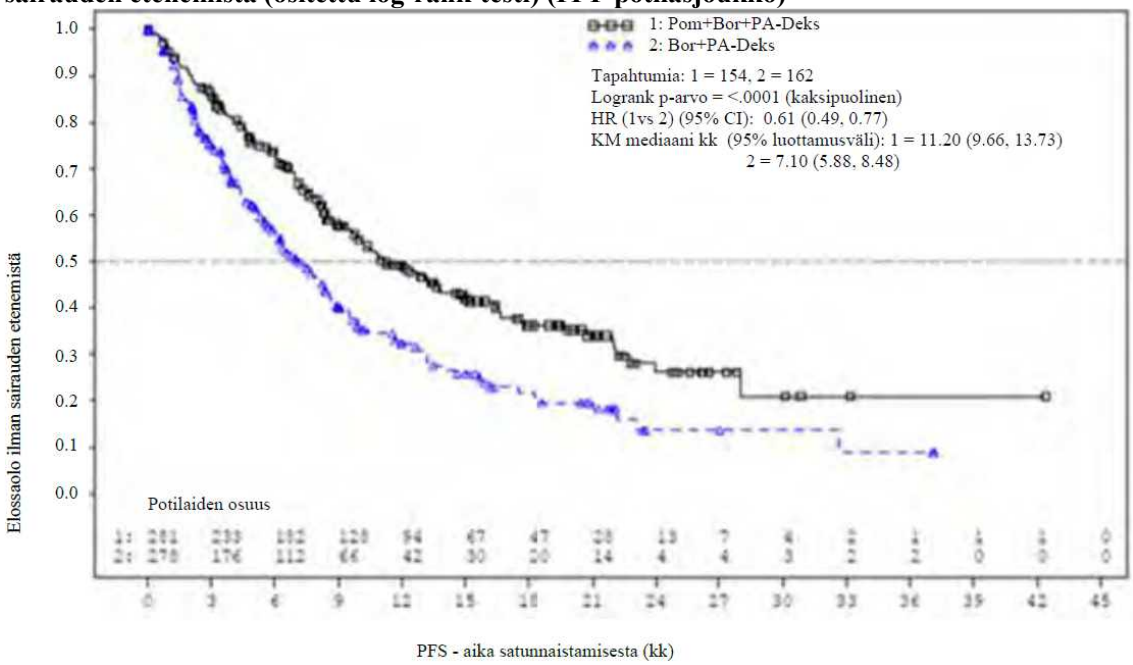
Kerroinsuhde (Odds ratio, OR)[e] (95 %:n luottamusväli), p-arvo[f]	5,02 (3,35, 7,52), < 0,001	
Vasteen kesto (Duration of response, DoR) (kuukautta)		
Ajan mediaani[a] (95 %:n luottamusväli)[b]	13,7 (10,94, 18,10)	10,94 (8,11, 14,78)
Riskitiheyksien suhde (Hazard ratio, HR)[c] (95 %:n luottamusväli)	0,76 (0,56, 1,02)	

Bor = bortetsomibi; PA deks = pieniannoksinen deksametasoni; Pom = pomalidomidi.
[a] Mediaani perustuu Kaplan-Meier-estimaattiin.
[b] 95 %:n luottamusväli mediaanille.
[c] Perustuu Coxin suhteellisten riskitiheyksien malliin.
[d] p-arvo perustuu ositettuun log-rank-testiin.
[e] Kerroinsuhde Pom + Bor + PA deks : Bor + PA deks.
[f] p-arvo perustuu iän mukaan ositettuun (<= 75 vs. > 75) CMH-testiin, aiempien myeloomahoitojen määrään (1 vs. > 1) ja beeta-2- mikroglobuliinipitoisuuteen seulonnassa (< 3,5 mg/l vs. ≥ 3,5 mg/l, ≤ 5,5 mg/l vs. > 5,5 mg/l).

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

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

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



Tietojen katkaisupiste: 26. lokakuuta 2017

Kokonaiselossaoloa (OS) koskevassa lopullisessa analyysissä, jonka tietojen katkaisupiste oli 13. toukokuuta 2022 (seuranta-ajan mediaani 64,5 kuukautta), Kaplan-Meierin estimaatteihin perustuva kokonaiselossaolon mediaani oli 35,6 kuukautta Pom + Bor + PA Deks -ryhmässä ja 31,6 kuukautta Bor + PA deks -ryhmässä (riskitiheyksien suhde = 0,94, 95 %:n luottamusväli: 0,77, 1,15,

kokonaistapahtumaosuus 70,0 %). Kokonaiselossaoloa koskevassa analyysissa ei huomioitu tutkimuslääkkeen jälkeistä lääkehoitoa.

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

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

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

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

PFS-aika ITT-potilasjoukossa on esitetty yhteenvetona taulukossa 9. ITT-potilasjoukon PFS-ajan Kaplan-Meier-käyrä on esitetty kuvassa 2.

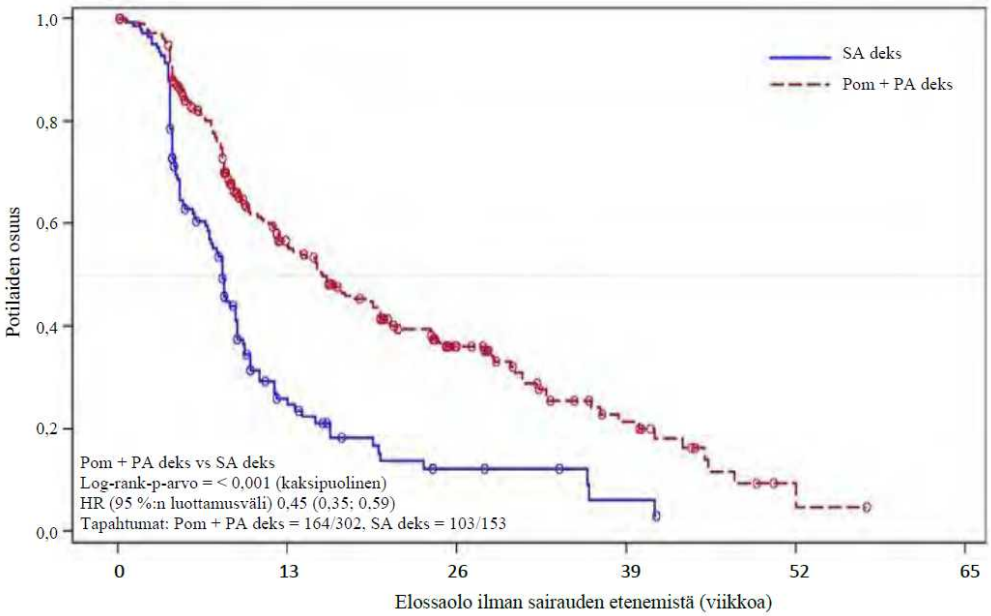
Taulukko 9. IRAC-toimikunnan IMWG:n kriteerien perusteella arvioima elossaoloaika ilman sairauden etenemistä (ositettu log-rank-testi) (ITT-potilasjoukko)

	Pom + PA deks (N = 302)	**SA deks (N = 153)**
Elossaolo ilman sairauden etenemistä (PFS, Progression Free Survival), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Sensuroitu, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Eteneminen/kuolema, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Elossaoloaika ilman sairauden etenemistä (viikkoa)		
Mediaani[a]	15,7	8,0
Kaksipuolinen 95 %:n luottamusväli[b]	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]

Riskitiheyksien suhde (Hazard ratio, HR) (Pom + PA deks: SA deks), kaksipuolinen 95 %:n luottamusväli[c]	0,45 [0,35; 0,59]
Log-rank-testin kaksipuolinen p-arvo[d]	< 0,001

IRAC = Independent Review Adjudication Committee; EA = Ei arvioitavissa
a Mediaani perustuu Kaplan-Meier-estimaattiin.
b 95 %:n luottamusväli elossaoloajan ilman sairauden etenemistä mediaanille.
c Perustuu Coxin suhteellisten riskitiheyksien malliin, jossa verrataan hoitoryhmiin liittyviä riskikertoimia ositettuna iän (≤ 75 vs > 75), sairauden tyypin (refraktorinen sekä lenalidomidille että bortetsomibille vs ei refraktorinen kummallekaan vaikuttavalle aineelle) ja aiempien myeloomahoitojen (= 2 vs > 2) mukaan.
d p-arvo perustuu ositettuun log-rank-testiin, jonka ositustekijät ovat samat kuin edellä mainitussa Cox-mallissa.
Tietojen katkaisupiste: 7. syyskuuta 2012

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



Tietojen katkaisupiste: 7. syyskuuta 2012

Kokonaiselossaolo oli tärkein toissijainen päätetapahtuma. Pom + PA deks -ryhmän potilaista yhteensä 226 (74,8 %) ja SA deks -ryhmän potilaista 95 (62,1 %) oli elossa tietojen katkaisupäivämääränä (7. syyskuuta 2012). Kaplan-Meier-estimaattien mukaista kokonaiselossaolon mediaania ei ole saavutettu Pom + PA deks -ryhmässä, mutta sen oletetaan olevan vähintään 48 viikkoa (95 %:n luottamusvälin alaraja). SA deks -ryhmän kokonaiselossaolon mediaani oli 34 viikkoa (95 %:n luottamusväli: 23,4; 39,9). Yhden vuoden tapahtumattoman elossaolon esiintyvyys oli Pom + PA deks -ryhmässä 52,6 % (± 5,72 %) ja SA deks -ryhmässä 28,4 % (± 7,51 %). Ero elossaolossa kahden hoitoryhmän välillä oli tilastollisesti merkitsevä (p < 0,001).

ITT-potilasjoukon kokonaiselossaolo on esitetty yhteenvetona taulukossa 10. ITT-potilasjoukon kokonaiselossaolon Kaplan-Meier-käyrä on esitetty kuvassa 3.

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

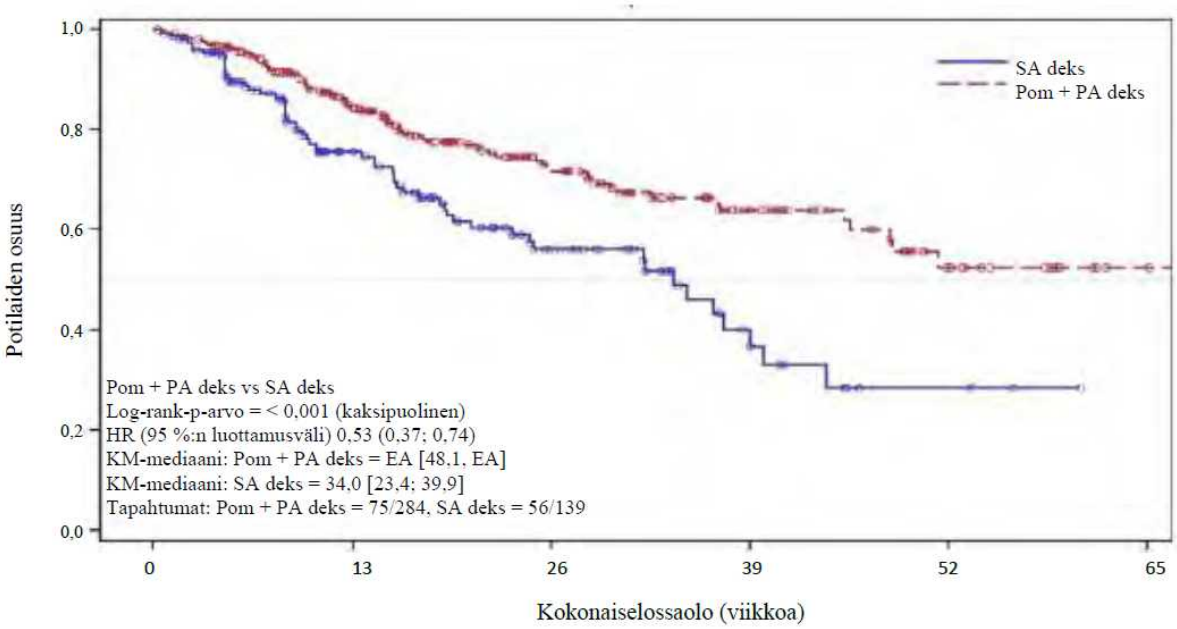
Taulukko 10. Kokonaiselossaolo: ITT-potilasjoukko

	Muuttuja	**Pom + PA deks (N = 302)**	**SA deks (N = 153)**
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Sensuroitu	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)

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

EA = Ei arvioitavissa
a Mediaani perustuu Kaplan-Meier-estimaattiin.
b 95 %:n luottamusväli kokonaiselossaoloajan mediaanille.
c Perustuu Coxin suhteellisten riskien malliin, jossa verrataan hoitoryhmiin liittyviä riskikertoimia.
d p-arvo perustuu osittamattomaan log-rank-testiin.
Tietojen katkaisupiste: 7. syyskuuta 2012

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



Katkaisupiste: 7. syyskuuta 2012

Pediatriset potilaat

Faasin 1 yksihaaraisessa, avoimessa annosmäärittelytutkimuksessa pomalidomidin suurimmaksi siedetyksi annokseksi (MTD, maximum tolerated dose) ja/tai suositelluksi faasin 2 annokseksi (RP2D) pediatrisille potilaille määriteltiin 2,6 mg/m^2/vrk suun kautta annettuna toistuvan 28 vrk:n syklin päivinä 1-21.
Tehoa ei osoitettu faasin 2 avoimessa rinnakkaisryhmiä käyttäneessä monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 52 pomalidomidihoitoa saanutta pediatrista potilasta, jotka olivat iältään 4–18 vuotta ja joilla oli uusiutunut tai etenevä korkean graduksen glioma, medulloblastooma, ependymooma tai aivorungon diffuusi glioma (DIPG), joka sijaitsee pääasiassa keskushermostossa.
Faasin 2 tutkimuksessa kaksi korkean graduksen glioman ryhmän (N = 19) potilasta saavutti tutkimussuunnitelman määrittelemän vasteen. Toinen näistä potilaista saavutti osittaisen vasteen ja toinen saavutti pitkällä aikavälillä vakaan sairauden vasteen (SD, stable disease), minkä tuloksena objektiivisen vasteen (OR) ja pitkällä aikavälillä vakaan sairauden vasteen osuus oli 10,5 % (95 %:n lv: 1,3; 33,1). Yksi ependymoomaryhmän potilaista (N = 9) saavutti pitkällä aikavälillä vakaan sairauden vasteen, minkä tuloksena objektiivisen vasteen ja pitkällä aikavälillä vakaan sairauden vasteen osuus oli 11,1 % (95 %:n lv: 0,3; 48,2). Aivorungon diffuusia gliomaa sairastavien ryhmässä

(N = 9) ja medulloblastoomaa sairastavien ryhmässä (N = 9) ei havaittu vahvistettua objektiivista vastetta tai pitkällä aikavälillä vakaan sairauden vastetta yhdelläkään arviointiin kelvanneella potilaalla. Yksikään neljästä tässä faasin 2 tutkimuksessa arvioidusta rinnakkaisryhmästä ei täyttänyt ensisijaiselle päätetapahtumalle määriteltyjä objektiivisen vasteen tai pitkällä aikavälillä vakaan sairauden vasteen osuuksia.
Pediatrisilla potilailla pomalidomidin yleinen turvallisuusprofiili vastasi tunnettua aikuispotilaiden turvallisuusprofiilia. Farmakokineettisiä parametreja arvioitiin integroidussa farmakokineettisessä analyysissä faasin 1 ja 2 tutkimuksissa, eikä niissä todettu merkitseviä eroja verrattuna aikuispotilailla havaittuihin vastaaviin parametreihin (ks. kohta 5.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Radioaktiivisuuden erittymisen pääasialliset metaboliareitit ovat hydroksylaatio ja sitä seuraava glukuronidaatio tai hydrolyysi. CYP1A2 ja CYP3A4 tunnistettiin pomalidomidin CYP-välitteiseen hydroksylaatioon *in vitro* osallistuviksi ensisijaisiksi entsyymeiksi. Myös CYP2C19- ja CYP2D6-entsyymien havaittiin osallistuvan vähäisessä määrin. Pomalidomidi on myös P-glykoproteiinin substraatti *in vitro*. Pomalidomidin samanaikaisella annolla voimakkaan CYP3A4/5:n ja P-glykoproteiinin estäjän ketokonatsolin tai voimakkaan CYP3A4/5:n indusoijan karbamatsepiinin kanssa ei ollut kliinisesti oleellista vaikutusta pomalidomidialtistukseen. Pomalidomidin anto yhdessä voimakkaan CYP1A2:n estäjän fluvoksamiinin kanssa ketokonatsolin käytön aikana suurensi keskimääräistä altistusta pomalidomidille 107 % (90 %:n luottamusväli [91–124 %]) verrattuna pelkkään pomalidomidin ja ketokonatsolin yhdistelmäkäyttöön. Toisessa tutkimuksessa, jossa arvioitiin pelkän CYP1A2:n estäjän osuutta metabolian muutoksiin, pelkän fluvoksamiinin anto yhdessä pomalidomidin kanssa lisäsi keskimääräistä pomalidomidialtistusta 125 % (90 %:n luottamusväli [98–157 %]) verrattuna pelkkään pomalidomidiin. Jos voimakkaita CYP1A2:n estäjiä (kuten siprofloksasiinia, enoksasiinia ja fluvoksamiinia) annetaan samanaikaisesti pomalidomidin kanssa, pomalidomidiannosta pitää pienentää 50 %. Tupakoijille annettuna pomalidomidilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta pomalidomidialtistukseen verrattuna tupakoimattomilla havaittuun pomalidomidialtistukseen, vaikka tupakoinnin tiedetään indusoivan CYP1A2-isoformia.

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

Eliminaatio

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

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

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

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

Populaatiofarmakokinetiikka

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

Pediatriset potilaat

Kun pomalidomidia annettiin yksi annos suun kautta lapsille ja nuorille aikuisille, joilla oli uusiutunut tai etenevä primaarinen aivokasvain, mediaani T_{max} oli 2–4 tuntia annoksen jälkeen ja vastasi C_{max} -arvon (CV-%) geometrista keski-arvoa 74,8 ng/ml (59,4 %) annostasolla 1,9 mg/m^2, 79,2 ng/ml (51,7 %) annostasolla 2,6 mg/m^2 ja 104 ng/ml (18,3 %) annostasolla 3,4 mg/m^2. AUC_{0-24} ja AUC_{0-inf} noudattivat samankaltaisia säännönmukaisuuksia: kahdella pienimmällä annoksella kokonaisaltistus oli noin 700-800 h·ng/ml ja suurella annoksella noin 1 200 h·ng/ml. Arvioidut puoliintumisajat olivat noin 5-7 tuntia. Suurimmassa siedetyssä annoksessa ei havaittu selkeitä säännönmukaisuuksia iän ja steroidin käytön mukaan ositettuna. Kaikkiaan aineisto viittaa siihen, että AUC nousi lähes verrannollisesti suhteessa pomalidomidiannoksen suurenemiseen, kun taas C_{max}-arvo nousi yleisesti ottaen vähemmän kuin verrannollisesti suhteessa annokseen.

Integroidussa faasin 1 ja 2 tutkimusten analyysissä pomalidomidin farmakokinetiikka määritettiin 70:lle uusiutunutta tai etenevää pediatrista aivokasvainta sairastaville, iältään 4–20-vuotiaalle potilaalle sen jälkeen, kun heille oli annettu suun kautta annoksia, jotka vaihtelivat 1,9 mg/m^2/vrk – 3,4 mg/m^2/vrk. Pomalidomidin pitoisuus–aika-profiilit kuvailtiin adekvaatisti yhden tilamallin farmakokineettisellä mallilla, jossa imeytyminen ja eliminaatio noudattivat ensimmäisen asteen kinetiikkaa. Pomalidomidin farmakokinetiikka oli lineaarista ja ajasta riippumatonta ja sen vaihtelevuus oli kohtalaista. Pomalidomidin tyypillinen CL/F-arvo oli 3,94 l/h, Vc/F-arvo 43,0 l, Ka-arvo 1,45 h^{-1} ja viivearvo 0,454 h. Pomalidomidin lopullisen eliminaation puoliintumisaika oli 7,33 tuntia. Kehon pinta-alaa (BSA) lukuun ottamatta yhdelläkään testatulla kovariaatilla, mukaan lukien ikä ja sukupuoli, ei ollut vaikutusta pomalidomidin farmakokinetiikkaan. Vaikka BSA:n

todettiin olevan tilastollisesti merkitsevä pomalidomidin CL/F:n ja Vc/F:n kovariaatti, BSA:n vaikutusta altistuksen parametreihin ei katsottu kliinisesti olennaiseksi.
Yleisesti ottaen pomalidomidin farmakokinetiikassa ei ole merkitsevää eroa lapsi- ja aikuispotilaiden välillä.

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen toksikologiaa koskevat tutkimukset

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

Pomalidomidia tutkittiin apinoilla enimmillään 9 kuukautta kestäneissä toistuvaa altistusta koskeneissa tutkimuksissa. Apinat osoittautuivat näissä tutkimuksissa rottia herkemmiksi pomalidomidille. Apinoilla havaittu ensisijainen toksisuus liittyi hematopoieettiseen/lymforetikulaariseen järjestelmään. Apinoilla tehdyssä 9 kuukauden pituisessa tutkimuksessa, jossa käytetyt annokset olivat 0,05, 0,1 ja 1 mg/kg/vrk, kuudelle annoksen 1 mg/kg/vrk saaneelle eläimelle tehtiin varhaisvaiheessa eutanasia sairastavuuden vuoksi, minkä syynä pidettiin suuren pomalidomidialtistuksen (15-kertainen altistus

4 mg:n kliiniseen annokseen verrattuna) immunosuppressiivisia vaikutuksia (stafylokokki-infektio, ääreisveren lymfosyyttimäärän lasku, krooninen paksusuolitulehdus, histologinen imukudosniukkuus ja luuytimen soluvaje). Nämä immunosuppressiiviset vaikutukset johtivat neljän apinan eutanasiaan varhaisessa vaiheessa heikon terveydentilan vuoksi (vetinen uloste, ruokahaluttomuus, vähentynyt ravinnonotto ja painon lasku); näiden eläinten histopatologisessa tutkimuksessa todettiin paksusuolen krooninen tulehdus ja ohutsuolen suolinukan atrofia. Stafylokokki-infektio todettiin 4 apinalla, joista 3 sai vasteen antibioottihoitoon ja 1 kuoli ilman hoitoa. Lisäksi akuuttiin myelooiseen leukemiaan sopivat löydökset johtivat yhden apinan eutanasiaan; kliiniset havainnot ja kliininen patologia ja/tai kyseisellä eläimellä havaitut luuytimen muutokset olivat yhdenmukaisia immuunisuppression kanssa. Hyvin vähäistä tai lievää sapenjohtimen proliferaatiota ja siihen liittyvää AFOS- ja GGT-arvojen nousua havaittiin myös annoksella 1 mg/kg/vrk. Toipuneiden eläinten tutkiminen osoitti, että kaikki hoitoon liittyvät löydökset olivat korjaantuneet 8 viikon kuluttua hoidon loppumisesta, lukuun ottamatta yhdellä annoksia 1 mg/kg/vrk saaneen ryhmän eläimistä havaittua maksansisäisten sappitiehyiden proliferaatiota. Suurin haitaton annos (NOAEL-arvo) oli 0,1 mg/kg/vrk (0,5-kertainen altistus suhteessa 4 mg:n kliiniseen annokseen).

Genotoksisuus/karsinogeenisuus

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

Hedelmällisyys ja varhainen alkion kehitys

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

Alkion ja sikiön kehitys

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

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

kylkiluiden keskimääräinen lisääntyminen ja luutuneiden nilkkaluiden keskimääräinen väheneminen. Annoksilla 100 ja 250 mg/kg/vrk havaittiin lievää emon painon nousun vähentymistä, merkityksellistä triglyseridiarvojen pienentymistä ja merkityksellistä pernan absoluuttisen ja suhteellisen painon laskua. Emon NOAEL oli 10 mg/kg/vrk ja alkion/sikiön kehityksen NOAEL < 10 mg/kg/vrk (AUC_{24h}-arvo 19. tiineyspäivänä tällä pienimmällä tutkitulla annoksella oli 418 ng•h/ml, mikä vastasi suurin piirtein 4 mg:n kliinisellä annoksella saatua arvoa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Isomalti
Krospovidoni (tyyppi A)
Hydroksipropyylisellulloosa, matalasubstituutioasteinen
Natriumstearyylifumaraatti

Kapselin kuori:

Pomalidomide Krka 1 mg kovat kapselit
Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Indigokarmiini (E132)
Painomuste:
- Shellakka
- Musta rautaoksidi (E172)
- Kaliumhydroksidi

Pomalidomide Krka 2 mg kovat kapselit
Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Indigokarmiini (E132)
Painomuste:
- Shellakka
- Titaanidioksidi (E171)
- Kaliumhydroksidi

Pomalidomide Krka 3 mg kovat kapselit
Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Indigokarmiini (E132)
Painomuste:
- Shellakka
- Titaanidioksidi (E171)
- Kaliumhydroksidi

Pomalidomide Krka 4 mg kovat kapselit
Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Indigokarmiini (E132)
Painomuste:

Shellakka
Titaanidioksidi (E171)
Kaliumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lapsiturvalliset yksittäispakatut läpipainopakkaukset (OPA/Al/PVC//PET/Al), joissa on irti vedettävä kalvo. Kalenteripakkaus: 14 x 1 tai 21 x 1 kovaa kapselia, pahvipakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

<u>Pomalidomide Krka 1 mg kovat kapselit</u>

14 x 1 kova kapseli: EU/1/24/1832/001
21 x 1 kova kapseli: EU/1/24/1832/002

<u>Pomalidomide Krka 2 mg kovat kapselit</u>

14 x 1 kova kapseli: EU/1/24/1832/003
21 x 1 kova kapseli: EU/1/24/1832/004

Pomalidomide Krka 3 mg kovat kapselit

14 x 1 kova kapseli: EU/1/24/1832/005
21 x 1 kova kapseli: EU/1/24/1832/006

Pomalidomide Krka 4 mg kovat kapselit

14 x 1 kova kapseli: EU/1/24/1832/007
21 x 1 kova kapseli: EU/1/24/1832/008

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.7.2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

KRKA – FARMA d.o.o.,
V. Holjevca 20/E,
10450 Jastrebarsko,
Kroatia

TAD Pharma GmbH,
Heinz-Lohmann-Straße 5,
27472 Cuxhaven,
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

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

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

1. Myyntiluvan haltijan on sovittava kontrolloidun käyttöönoton ohjelman (controlled access programme) yksityiskohdista kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa, ja ohjelma on otettava käyttöön kansallisesti, jotta voidaan varmistaa, että
   - kaikki terveydenhuollon ammattilaiset, jotka aikovat määrätä (tai antaa) Pomalidomide Krka -valmistetta, saavat ennen lääkkeen määräämistä (ja joissakin tapauksissa ennen lääkkeen antamista, kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitun mukaisesti) terveydenhuollon ammattilaisen julkaisupaketin, joka sisältää seuraavan aineiston:

    - koulutusesite terveydenhuollon ammattilaisille
    - koulutusesitteet potilaille
    - potilaskortti
    - riskien tiedostamisen lomakkeet (risk awareness forms)
    - tieto, mistä löytyy viimeisin valmisteyhteenveto.

2. Myyntiluvan haltijan on otettava jokaisessa jäsenvaltiossa käyttöön raskaudenehkäisyohjelma. Raskaudenehkäisyohjelman yksityiskohdat on sovittava kunkin jäsenvaltion kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa, ja ohjelma on otettava käyttöön ennen valmisteen markkinoille tuomista.
3. Myyntiluvan haltijan on sovittava kunkin jäsenvaltion kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa terveydenhuollon ammattilaisten koulutuspaketin sisältö ennen lääkevalmisteen tuomista markkinoille ja varmistettava, että aineisto sisältää jäljempänä kuvatut pääkohdat.
4. Myyntiluvan haltijan on sovittava kontrolloidun käyttöönoton ohjelman toteuttamisesta kussakin jäsenvaltiossa.

Sisällytettävät pääkohdat

Koulutuspaketti terveydenhuollon ammattilaisille
Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettuun koulutuspakettiin on sisällyttävä seuraavat asiat:

Koulutusesite terveydenhuollon ammattilaisille

- lyhyt yhteenveto pomalidomidista
- määrätyn hoidon enimmäiskesto
    - 4 viikkoa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
    - 12 viikkoa miehille sekä naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi
- edellytys välttää sikiön altistumista pomalidomidille sen eläimillä todetun teratogeenisuuden vuoksi ja pomalidomidista ihmisille oletettavasti aiheutuvien teratogeenisten vaikutusten vuoksi
- ohjeet terveydenhuollon ammattilaisille ja huoltajille liittyen Pomalidomide Krka -valmisteen läpipainopakkausten ja kapselien käsittelyyn
- velvoitteet terveydenhuollon ammattilaisille, jotka aikovat määrätä tai luovuttaa Pomalidomide Krka -valmistetta
    - edellytys tarjota potilaille kattavaa tietoa ja neuvontaa
    - potilaiden on kyettävä noudattamaan Pomalidomide Krka -valmisteen turvalliseen käyttöön liittyviä vaatimuksia
    - edellytys asianmukaisen potilaan koulutusesitteen, potilaskortin ja/tai vastaavan antamisesta potilaalle
- Kaikkia potilaita koskevat tiedot turvallisuudesta
    - trombosytopenian kuvaus ja hoito, mukaan lukien sen ilmaantuvuus kliinisissä tutkimuksissa
    - sydämen vajaatoiminnan kuvaus ja hoito
    - potilaalle toimitettavan pomalidomidin määräämistä koskevat paikalliset maakohtaiset järjestelyt
    - tieto siitä, että käyttämättömät kapselit on palautettava apteekkiin hoidon loputtua
    - tieto siitä, että potilas ei saa luovuttaa verta hoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien) eikä vähintään 7 päivään Pomalidomide Krka -hoidon päättymisen jälkeen
- Raskaudenehkäisyohjelman kuvaus ja potilaiden luokittelu sukupuolen sekä sen perusteella, voiko potilas tulla raskaaksi
    - yksityiskohtaiset ohjeet raskaudenehkäisyohjelman toteuttamiseen
    - määritelmä naisista, jotka voivat tulla raskaaksi, ja toimenpiteet, joihin lääkemääräyksen antajan on epävarmassa tilanteessa ryhdyttävä
- Tiedot turvallisuudesta naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
    - edellytys välttää sikiön altistumista valmisteelle
    - raskaudenehkäisyohjelman kuvaus

    - edellytys tehokkaan ehkäisyn käytöstä (vaikka naisen kuukautiset olisivat loppuneet) ja tehokkaan ehkäisyn määritelmä
    - jos potilaan on vaihdettava ehkäisymenetelmää tai lopetettava ehkäisyn käyttö, potilaan on kerrottava
        - ehkäisyn määräävälle lääkärille, että potilas käyttää pomalidomidia
        - pomalidomidia määräävälle lääkärille, että potilas on lopettanut ehkäisyn käytön tai vaihtanut ehkäisymenetelmää
    - raskaustestien aikataulu
        - ohjeet sopivista raskaustesteistä
        - ennen hoidon aloittamista
        - hoidon aikana ehkäisymenetelmän perusteella
        - hoidon päätyttyä
    - edellytys keskeyttää Pomalidomide Krka -valmisteen käyttö välittömästi, jos raskautta epäillään
    - edellytys ilmoittaa välittömästi hoitavalle lääkärille, jos raskautta epäillään
- <u>Tiedot turvallisuudesta miehille</u>
    - edellytys välttää sikiön altistumista valmisteelle
    - edellytys käyttää kondomia, jos sukupuolikumppani on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta raskaudenehkäisyä (vaikka mies olisi steriloitu vasektomialla)
        - Pomalidomide Krka -hoidon aikana
        - vähintään 7 päivän ajan viimeisen annoksen jälkeen
    - siittiöiden tai sperman luovutuskielto hoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien) ja vähintään 7 päivän ajan Pomalidomide Krka -hoidon päättymisen jälkeen
    - velvollisuus ilmoittaa välittömästi hoitavalle lääkärille, jos potilaan kumppani tulee raskaaksi Pomalidomide Krka -valmisteen käytön aikana tai pian Pomalidomide Krka -valmisteen käytön lopettamisen jälkeen
- <u>Vaatimukset mahdollisen raskauden yhteydessä</u>
    - naispotilaille ohje lopettaa Pomalidomide Krka -valmisteen käyttö välittömästi, jos raskautta epäillään
    - edellytys ohjata potilas teratologiaan ja sen diagnosointiin erikoistuneen tai perehtyneen lääkärin luo tutkimuksia ja konsultointia varten
    - paikalliset yhteystiedot raskausepäilyn välitöntä ilmoittamista varten
    - raskauden raportointilomake
- <u>Paikalliset yhteystiedot haittavaikutusten ilmoittamista varten</u>

<u>Koulutusesitteet potilaille</u>

Potilaille tarkoitettuja koulutusesitteitä on oltava kolmea tyyppiä:
- esite naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ja heidän kumppaneilleen
- esite naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi
- esite miespotilaille

Kaikkiin potilaille tarkoitettuihin koulutusesitteisiin on sisällyttävä seuraavat:
- pomalidomidi on teratogeeninen eläimille ja se on oletettavasti teratogeeninen ihmisille
- pomalidomidi saattaa aiheuttaa trombosytopeniaa sekä säännöllisten verinäytteiden oton tarve
- potilaskortin ja sen tarpeellisuuden kuvaus
- Pomalidomide Krka -valmisteen käsittelyohjeet potilaille, hoitajille ja perheenjäsenille
- potilaalle toimitettavan Pomalidomide Krka -valmisteen määräämistä koskevat kansalliset tai muut sovellettavat erityisjärjestelyt
- potilas ei saa antaa Pomalidomide Krka -valmistetta toiselle henkilölle
- potilas ei saa luovuttaa verta hoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien) eikä vähintään 7 päivään Pomalidomide Krka -hoidon päättymisen jälkeen
- potilaan tulee kertoa lääkärille kaikista haittavaikutuksista
- käyttämättömät kapselit on palautettava apteekkiin hoidon loputtua.

Esitteeseen on sisällyttävä myös seuraavat tiedot:

Esite naispotilaille, jotka voivat tulla raskaaksi

- edellytys välttää sikiön altistumista valmisteelle
- raskaudenehkäisyohjelman kuvaus
- tehokkaan ehkäisyn tarve ja tehokkaan ehkäisyn kuvaus
- jos potilaan on vaihdettava ehkäisymenetelmää tai lopetettava ehkäisyn käyttö, potilaan on kerrottava
    - ehkäisyn määräävälle lääkärille, että potilas käyttää pomalidomidia
    - pomalidomidia määräävälle lääkärille, että potilas on lopettanut ehkäisyn käytön tai vaihtanut ehkäisymenetelmää
- raskaustestien aikataulu
    - ennen hoidon aloittamista
    - hoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien) vähintään 4 viikon välein lukuun ottamatta tapauksia, joissa munanjohdinsterilisaatio on varmistettu
    - hoidon päätyttyä
- edellytys lopettaa Pomalidomide Krka -valmisteen käyttö välittömästi, jos raskautta epäillään
- edellytys ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos raskautta epäillään

Esite miespotilaille

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

Potilaskortti tai vastaava

Potilaskorttiin on sisällyttävä seuraavat:

- vahvistus, että asianmukainen neuvonta on annettu
- dokumentointi potilaan mahdollisuudesta tulla raskaaksi
- valintaruutu (tai vastaava), jonka rastittamalla lääkäri vahvistaa, että potilas käyttää tehokasta ehkäisyä (jos potilas on nainen, joka voi tulla raskaaksi)
- raskaustestien päivämäärät ja tulokset.

Riskien tiedostamisen lomakkeet (risk awareness forms)

Riskien tiedostamisen lomakkeita on oltava kolmea tyyppiä:

- naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
- naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi
- miespotilaille

Kaikkiin riskien tiedostamisen lomakkeisiin pitää sisällyttää seuraavat tiedot:

- varoitus teratogeenisuudesta
- asianmukaisen neuvonnan antaminen potilaille ennen hoidon aloittamista
- potilaan vahvistus pomalidomidiin liittyvän riskin ja raskaudenehkäisyohjelman ymmärtämisestä
- neuvonnan antamisen päivämäärä
- potilaan tiedot, allekirjoitus ja päivämäärä
- lääkkeen määrääjän nimi, allekirjoitus ja päivämäärä

- tämän asiakirjan tarkoitus, siten kuin se on mainittu raskaudenehkäisyohjelmassa: ”Riskien tiedostamisen lomakkeen tarkoituksena on suojata potilaita ja mahdollisia sikiöitä varmistamalla, että potilas on saanut kaiken tiedon ja ymmärtää pomalidomidin käyttöön liittyvän teratogeenisuuden ja muiden haittavaikutusten riskin. Lomake ei ole sopimus eikä vapauta ketään tuotteen turvalliseen käyttöön ja sikiön altistumisen ehkäisyyn liittyvästä vastuusta.”

Riskien tiedostamisen lomakkeiden naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää myös sisältää:
- vahvistus siitä, että lääkärin kanssa on keskusteltu seuraavista asioista:
    - edellytys välttää sikiön altistumista valmisteelle
    - raskaana ollessa tai raskautta suunniteltaessa ei saa käyttää pomalidomidia
    - siitä, että potilas ymmärtää, että hänen on vältettävä pomalidomidin käyttöä raskauden aikana ja käytettävä tehokasta ehkäisyä keskeytyksettä vähintään 4 viikkoa ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja vähintään 4 viikkoa hoidon päätyttyä
    - siitä, että jos potilaan on vaihdettava ehkäisymenetelmää tai lopetettava ehkäisyn käyttö, potilaan on kerrottava
        - ehkäisyn määräävälle lääkärille, että potilas käyttää Pomalidomide Krka -valmistetta
        - Pomalidomide Krka -valmistetta määräävälle lääkärille, että potilas on lopettanut ehkäisyn käytön tai vaihtanut ehkäisymenetelmää
    - raskaustestien tarpeesta ennen hoitoa, hoidon aikana vähintään 4 viikon välein ja hoidon jälkeen
    - siitä, että potilaan on lopetettava Pomalidomide Krka -valmisteen käyttö välittömästi, jos raskautta epäillään
    - siitä, että potilaan on otettava lääkäriin yhteyttä välittömästi, jos raskautta epäillään
    - siitä, ettei lääkevalmistetta saa jakaa kenenkään muun kanssa
    - siitä, että potilas ei saa luovuttaa verta hoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien) eikä vähintään 7 päivään Pomalidomide Krka -hoidon päättymisen jälkeen
    - siitä, että käyttämättömät kapselit on palautettava apteekkiin hoidon loputtua.

Riskien tiedostamisen lomakkeiden naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi, pitää myös sisältää:
- vahvistus siitä, että lääkärin kanssa on keskusteltu seuraavista asioista:
    - siitä, ettei lääkevalmistetta saa jakaa kenenkään muun kanssa
    - siitä, että potilas ei saa luovuttaa verta hoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien) eikä vähintään 7 päivään Pomalidomide Krka -hoidon päättymisen jälkeen
    - siitä, että käyttämättömät kapselit on palautettava apteekkiin hoidon loputtua.

Riskien tiedostamisen lomakkeiden miehille pitää myös sisältää:
- vahvistus siitä, että lääkärin kanssa on keskusteltu seuraavista asioista:
    - edellytys välttää sikiön altistumista valmisteelle
    - siitä, että pomalidomidia esiintyy siemennesteessä ja että potilaan on käytettävä kondomia, jos sukupuolikumppani on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta raskaudenehkäisyä (vaikka mies olisi steriloitu vasektomialla)
    - siitä, että potilaan on välittömästi ilmoitettava hoitavalle lääkärille ja käytettävä aina kondomia, jos hänen kumppaninsa tulee raskaaksi
    - siitä, ettei lääkevalmistetta saa jakaa kenenkään muun kanssa
    - siitä, että potilas ei saa luovuttaa verta tai siittiöitä hoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien) eikä vähintään 7 päivään Pomalidomide Krka -hoidon päättymisen jälkeen
    - siitä, että käyttämättömät kapselit on palautettava apteekkiin hoidon loputtua.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS LÄPIPAINOPAKKAUKSILLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pomalidomide Krka 1 mg kovat kapselit

pomalidomidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kova kapseli sisältää 1 mg pomalidomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää isomaltia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

14 x 1 kova kapseli (kaps.)
21 x 1 kova kapseli (kaps.)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste on palautettava apteekkiin.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/24/1832/001 14 x 1 kova kapseli
EU/1/24/1832/002 21 x 1 kova kapseli

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Pomalidomide Krka 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pomalidomide Krka 1 mg kovat kapselit kaps.

pomalidomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

1. Taita ja irrota
2. Poista suojafolio

Kalenteripakkaus:
Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS LÄPIPAINOPAKKAUKSILLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pomalidomide Krka 2 mg kovat kapselit

pomalidomidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kova kapseli sisältää 2 mg pomalidomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää isomaltia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

14 x 1 kova kapseli (kaps.)
21 x 1 kova kapseli (kaps.)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste on palautettava apteekkiin.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/24/1832/003 14 x 1 kova kapseli
EU/1/24/1832/004 21 x 1 kova kapseli

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Pomalidomide Krka 2 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pomalidomide Krka 2 mg kovat kapselit kaps.

pomalidomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

1. Taita ja irrota
2. Poista suojafolio

Kalenteripakkaus:
Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS LÄPIPAINOPAKKAUKSILLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pomalidomide Krka 3 mg kovat kapselit

pomalidomidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kova kapseli sisältää 3 mg pomalidomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää isomaltia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

14 x 1 kova kapseli (kaps.)
21 x 1 kova kapseli (kaps.)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste on palautettava apteekkiin.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/24/1832/005 14 x 1 kova kapseli
EU/1/24/1832/006 21 x 1 kova kapseli

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Pomalidomide Krka 3 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pomalidomide Krka 3 mg kovat kapselit kaps.

pomalidomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

1. Taita ja irrota
2. Poista suojafolio

Kalenteripakkaus:
Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS LÄPIPAINOPAKKAUKSILLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pomalidomide Krka 4 mg kovat kapselit

pomalidomidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kova kapseli sisältää 4 mg pomalidomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää isomaltia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

14 x 1 kova kapseli (kaps.)
21 x 1 kova kapseli (kaps.)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste on palautettava apteekkiin.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/24/1832/007 14 x 1 kova kapseli
EU/1/24/1832/008 21 x 1 kova kapseli

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Pomalidomide Krka 4 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pomalidomide Krka 4 mg kovat kapselit kaps.

pomalidomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

1. Taita ja irrota
2. Poista suojafolio

Kalenteripakkaus:
Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Pomalidomide Krka 1 mg kovat kapselit
Pomalidomide Krka 2 mg kovat kapselit
Pomalidomide Krka 3 mg kovat kapselit
Pomalidomide Krka 4 mg kovat kapselit

pomalidomidi

Pomalidomide Krka -valmisteen oletetaan aiheuttavan vaikea-asteisia synnynnäisiä epämuodostumia ja mahdollisesti sikiön kuoleman.
- Älä ota tätä lääkettä, jos olet raskaana tai saatat tulla raskaaksi.
- Noudata tässä pakkausselosteessa annettuja raskaudenehkäisyä koskevia ohjeita.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Pomalidomide Krka on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Pomalidomide Krka -valmistetta
3. Miten Pomalidomide Krka -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Pomalidomide Krka -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Pomalidomide Krka on ja mihin sitä käytetään

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

Mihin Pomalidomide Krka -valmistetta käytetään
Pomalidomide Krka -valmistetta käytetään aikuisille multippeliksi myeloomaksi kutsutun syövän hoitoon.

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

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

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

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

Miten Pomalidomide Krka vaikuttaa
Pomalidomide Krka vaikuttaa useilla eri tavoilla:
- estämällä myeloomasolujen kehittymistä
- stimuloimalla immuunijärjestelmää tuhoamaan syöpäsoluja
- estämällä syöpäsoluja ruokkivien verisuonten muodostumista.

Hyöty, kun Pomalidomide Krka -valmistetta käytetään bortetsomibin ja deksametasonin kanssa
Pomalidomide Krka voi yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa käytettynä estää multippelia myeloomaa pahenemasta potilailla, jotka ovat saaneet vähintään yhtä muuta hoitoa:
- pomalidomidin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmä esti multippelin myelooman uusiutumisen keskimäärin enintään 11 kuukauden ajan verrattuna 7 kuukauteen potilailla, jotka käyttivät pelkkää bortetsomibia ja deksametasonia.

Hyöty, kun Pomalidomide Krka -valmistetta käytetään deksametasonin kanssa:
Pomalidomide Krka voi yhdessä deksametasonin kanssa käytettynä estää multippelia myeloomaa pahenemasta potilailla, jotka ovat saaneet vähintään kahta muuta hoitoa:
- pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmä esti multippelin myelooman uusiutumisen keskimäärin enintään 4 kuukauden ajan verrattuna 2 kuukauteen potilailla, jotka käyttivät pelkkää deksametasonia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Pomalidomide Krka -valmistetta

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

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

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

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

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

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

Sinun on hoidon päätyttyä palautettava kaikki käyttämättömät kapselit apteekkiin.

Raskaus, ehkäisy ja imetys – tietoa naisille ja miehille
Seuraavia kohtia on noudatettava Pomalidomide Krka -valmistetta koskevassa raskaudenehkäisyohjelmassa mainitulla tavalla.
Pomalidomide Krka -hoitoa saavat naiset ja miehet eivät saa tulla raskaaksi tai siittää lasta, sillä pomalidomidin oletetaan vahingoittavan sikiötä. Sinun ja kumppanisi on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää tämän lääkkeen käytön aikana.

<u>Naiset</u>
Älä ota Pomalidomide Krka -valmistetta, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta, sillä tämän lääkkeen oletetaan vahingoittavan sikiötä. Kerro ennen hoidon aloittamista lääkärille, jos voit tulla raskaaksi, vaikka pitäisitkin sitä epätodennäköisenä.

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

Jos tulet raskaaksi ehkäisytoimenpiteistä huolimatta:
- sinun on välittömästi lopetettava hoito ja käännyttävä lääkärin puoleen.

Imetys
Ei tiedetä, erittyykö Pomalidomide Krka ihmisen rintamaitoon. Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot imettää. Lääkäri kertoo, onko sinun lopetettava imetys vai voitko jatkaa sitä.

Miehet
Pomalidomide Krka erittyy ihmisen siemennesteeseen.

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

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

Veren luovuttaminen ja verikokeet
Et saa luovuttaa verta hoidon aikana etkä 7 päivään hoidon päättymisen jälkeen.
Sinulta otetaan verikokeita säännöllisesti ennen Pomalidomide Krka -hoitoa ja sen aikana, sillä Pomalidomide Krka saattaa aiheuttaa infektioita ehkäisevien verisolujen (valkosolujen) ja verenvuotoa tyrehdyttävien solujen (verihiutaleiden) määrän vähenemistä.

Lääkärisi tulisi pyytää sinua käymään verikokeissa:
- ennen hoitoa
- joka viikko hoidon kahdeksan ensimmäisen viikon aikana
- tämän jälkeen vähintään kerran kuussa niin kauan kuin otat Pomalidomide Krka -valmistetta.

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

Lapset ja nuoret
Pomalidomide Krka -valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Pomalidomide Krka
Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Pomalidomide Krka voi muuttaa joidenkin muiden lääkkeiden vaikutusta. Jotkut muut lääkkeet voivat myös muuttaa Pomalidomide Krka -valmisteen vaikutusta.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle ennen Pomalidomide Krka -valmisteen ottamista erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:
- tiettyjä sienilääkkeitä, kuten ketokonatsolia
- tiettyjä antibiootteja (esim. siprofloksasiinia tai enoksasiinia)
- tiettyjä masennuslääkkeitä, kuten fluvoksamiinia.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Joillakin potilailla esiintyy Pomalidomide Krka -hoidon aikana väsymystä, huimausta, heikotusta, sekavuutta tai vireystilan heikkenemistä. Jos sinulla esiintyy näitä, älä aja autoa äläkä käytä työkaluja tai koneita.

Pomalidomide Krka sisältää natriumia ja isomaltia
Pomalidomide Krka sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.
Pomalidomide Krka sisältää isomaltia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen.

3. Miten Pomalidomide Krka -valmistetta otetaan

Lääkäri, jolla on kokemusta multippelin myelooman hoidosta, määrää Pomalidomide Krka -valmistetta sinulle.

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

Milloin Pomalidomide Krka -valmistetta ja muita lääkkeitä otetaan

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

POM: Pomalidomide Krka; **BOR**: bortetsomibi; **DEX**: deksametasoni

Hoitosyklit 1–8

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

Hoitosykli 9 ja sen jälkeiset syklit

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

- Aloita kunkin 3 viikon hoitosyklin päättymisen jälkeen uusi hoitosykli.

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

POM: Pomalidomide Krka; **DEX**: Deksametasoni

	Lääkkeen nimi	
Päivä	**POM**	**DEX**
1	√	√
2	√	
3	√	
4	√	
5	√	
6	√	
7	√	
8	√	√
9	√	
10	√	
11	√	
12	√	
13	√	
14	√	
15	√	√
16	√	
17	√	
18	√	
19	√	
20	√	
21	√	
22		√
23		
24		
25		
26		
27		
28		

- Aloita kunkin 4 viikon hoitosyklin päättymisen jälkeen uusi hoitosykli.

Kuinka paljon Pomalidomide Krka -valmistetta ja muita lääkkeitä otetaan

Pomalidomide Krka bortetsomibin ja deksametasonin kanssa
- Pomalidomide Krka -valmisteen suositeltu aloitusannos on 4 mg päivässä.
- Bortetsomibin suositellun aloitusannoksen laskee lääkäri pituutesi ja painosi perusteella (1,3 mg kehon pinta-alan neliömetriä kohden).
- Deksametasonin suositeltu aloitusannos on 20 mg päivässä. Jos olet yli 75-vuotias, suositeltu aloitusannos on 10 mg päivässä.

Pomalidomide Krka pelkän deksametasonin kanssa
- Pomalidomide Krka -valmisteen suositeltu annos on 4 mg päivässä.
- Deksametasonin suositeltu aloitusannos on 40 mg päivässä. Jos olet yli 75-vuotias, suositeltu aloitusannos on 20 mg päivässä.

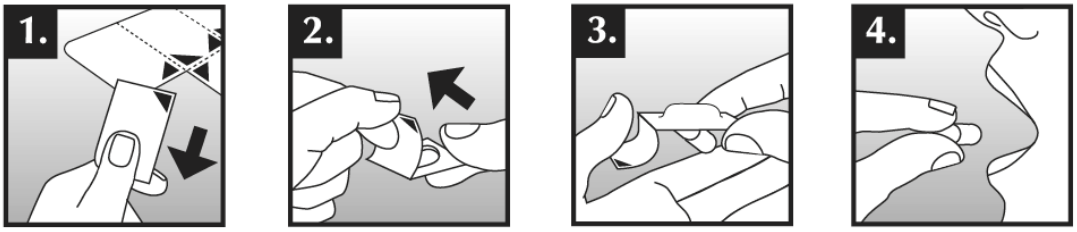
Lääkäri saattaa pienentää Pomalidomide Krka-, bortetsomibi- tai deksametasoniannosta tai lopettaa hoidon yhdellä tai useammalla näistä lääkkeistä verikokeiden tulosten, yleisen terveydentilasi tai muiden mahdollisesti ottamiesi lääkkeiden (esim. siprofloksasiinin, enoksasiinin ja fluvoksamiinin) perusteella tai jos saat hoidosta haittavaikutuksia (etenkin ihottumaa tai turvotusta).

Jos sinulla on maksan tai munuaisten toimintahäiriöitä, lääkäri tarkkailee tilaasi erittäin huolellisesti, kun saat tätä lääkettä.

Miten Pomalidomide Krka -valmistetta otetaan
- Älä riko, avaa äläkä pureskele kapseleita. Jos rikkoutuneesta kapselista pääsee jauhetta iholle, pese iho heti huolellisesti saippualla ja vedellä.
- Terveydenhuollon ammattilaisten, huoltajien ja perheenjäsenten on käytettävä kertakäyttökäsineitä käsitellessään läpipainolevyjä tai kapseleita. Käsineet on sen jälkeen riisuttava varovasti ihoaltistuksen välttämiseksi, laitettava suljettavaan polyeteenimuovipussiin ja hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kädet on sen jälkeen pestävä huolellisesti vedellä ja saippualla. Naisten, jotka ovat raskaana tai epäilevät olevansa raskaana, ei pidä käsitellä läpipainolevyjä tai kapseleita.
- Niele kapselit kokonaisina, mieluiten veden kanssa.
- Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.
- Ota kapselit suurin piirtein samaan aikaan joka päivä.

Valmisteen ottaminen
Älä paina kapseleita läpipainopakkauksen folion läpi.

Kapselin poistaminen läpipainopakkauksesta:
1. Pidä kiinni läpipainolevyn kulmasta ja irrota yksi kapselilokero varovasti levystä repäisylinjaa myöten.
2. Nosta suojafolion reunaa ja vedä se auki.
3. Pudota kapseli kädellesi.
4. Niele kapseli kokonaisena vesilasillisen kera.



Jos sinulla on munuaisongelmia ja saat niihin dialyysihoitoa, lääkärisi neuvoo sinua Pomalidomide Krka -valmisteen käytössä.

Pomalidomide Krka -hoidon kesto
Jatka hoitosyklejä, kunnes lääkäri kehottaa sinua lopettamaan hoidon.

Jos otat enemmän Pomalidomide Krka -valmistetta kuin sinun pitäisi
Jos otat enemmän Pomalidomide Krka -valmistetta kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai mene sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaasi.

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Vakavat haittavaikutukset

Lopeta Pomalidomide Krka -valmisteen ottaminen ja hakeudu heti lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksia, sillä saatat tarvita kiireellistä hoitoa:

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

Lopeta Pomalidomide Krka -valmisteen ottaminen ja hakeudu heti lääkäriin, jos havaitset jonkin edellä luetelluista vakavista haittavaikutuksia, sillä saatat tarvita kiireellistä hoitoa.

Muita haittavaikutuksia
Hyvin yleisiä (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)
- hengenahdistus
- keuhkojen infektiot (keuhkokuume ja keuhkoputkitulehdus)
- nenän, sivuonteloiden ja nielun bakteeri- tai virusinfektiot
- flunssan kaltaiset oireet (influenssa)
- pieni veren punasolumäärä, mikä voi aiheuttaa anemian ja siten väsymystä ja heikotusta
- pieni veren kaliumpitoisuus, mikä voi aiheuttaa heikotusta, lihaskramppeja, lihaskipua, sydämentykytystä, kihelmöintiä tai tunnottomuutta, hengenahdistusta ja mielialan muutoksia
- korkea verensokeri
- nopea ja epäsäännöllinen sydämen syke (eteisvärinä)
- ruokahaluttomuus
- ummetus, ripuli tai pahoinvointi
- oksentelu
- vatsakipu
- tarmottomuus
- nukahtamisvaikeudet tai heräily

- heitehuimaus, vapina
- lihaskouristus, lihasheikkous
- luukipu, selkäkipu
- tunnottomuus, kihelmöinti tai polttava tunne iholla, kivut käsissä tai jalkaterissä (perifeerinen sensorinen neuropatia)
- kehon turvotus, käsivarret ja jalat mukaan lukien
- ihottumat
- virtsatieinfektio, mikä saattaa aiheuttaa poltetta virtsatessa tai tihentää virtsaamistarvetta.

Yleisiä (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)
- kaatuminen
- kallonsisäinen verenvuoto
- liikuntakyvyn tai tuntoaistin heikentyminen käsissä, käsivarsissa, jalkaterissä ja jaloissa hermovaurioiden vuoksi (perifeerinen sensomotorinen neuropatia)
- ihon tunnottomuus, ihon kutina ja pistely (parestesia)
- kiertohuimaus, mikä voi vaikeuttaa seisomista tai normaalia liikkumista
- nesteturvotus
- nokkosihottuma (urtikaria)
- ihon kutina
- vyöruusu
- sydänkohtaus (käsivarsiin, kaulaan tai niskaan ja leukaperiin säteilevä rintakipu, hikoilun ja hengenahdistuksen tunne, pahoinvointi tai oksentelu)
- rintakipu, keuhkojen tai keuhkoputkien infektio
- verenpaineen kohoaminen
- veren punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden määrän samanaikainen pieneneminen (pansytopenia), mikä lisää alttiutta verenvuodoille ja mustelmille. Sinulla saattaa esiintyä väsymystä, heikotusta ja hengenahdistusta, ja saatat myös olla herkempi saamaan infektioita.
- lymfosyyttien (eräiden valkosolujen) määrän väheneminen, usein infektiosta johtuen (lymfopenia)
- pieni veren magnesiumpitoisuus, mikä voi aiheuttaa väsymystä, yleistä voimattomuutta, lihaskramppeja, ärtyneisyyttä sekä johtaa alhaiseen veren kalsiumpitoisuuteen, mikä voi puolestaan aiheuttaa käsien, jalkaterien tai huulten tunnottomuutta ja/tai kihelmöintiä, lihaskramppeja, lihasheikkoutta, huimausta tai heikotusta ja sekavuutta
- pieni veren fosfaattipitoisuus, mikä voi aiheuttaa lihasheikkoutta ja ärtyneisyyttä tai sekavuutta
- suuri veren kalsiumpitoisuus, mikä voi aiheuttaa refleksien hidastumista ja luurankolihasten heikkoutta
- suuri veren kaliumpitoisuus, mikä saattaa aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä
- pieni veren natriumpitoisuus, mikä saattaa aiheuttaa väsymystä ja sekavuutta, lihasten nykimistä, kouristuskohtauksia (epileptisiä kohtauksia) tai kooman
- suuri veren virtsahappopitoisuus, mikä saattaa aiheuttaa kihdiksi kutsutun niveltulehduksen
- alhainen verenpaine, joka saattaa aiheuttaa heitehuimausta tai pyörtymisen
- suun kipu tai kuivuminen
- makuaistin muutokset
- vatsan turvotus
- sekavuus
- masentuneisuus
- tajunnan menetys, pyörtyminen
- näön sumentuminen (kaihi)
- munuaisvaurio
- kyvyttömyys virtsata
- poikkeavat maksakoetulokset
- lantiokipu
- painon lasku.

Melko harvinaisia (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)
- aivohalvaus
- maksatulehdus (hepatiitti), joka voi aiheuttaa ihon kutinaa, ihon ja silmänvalkuaisten

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

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):
- kiinteän elinsiirteen (kuten sydämen tai maksan) hyljintä.

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

5. Pomalidomide Krka -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Pomalidomide Krka sisältää
- Vaikuttava aine on pomalidomidi.
- Muut aineet kapselin sisällössä ovat isomalti, krospovidoni (tyyppi A), matalasubstituutioasteinen hydroksipropyylisellulloosa ja natriumstearyylifumaraatti.

Pomalidomide Krka 1 mg kovat kapselit
- Yksi kova kapseli sisältää 1 mg pomalidomidia.
- Muut aineet kapselin kuoressa ovat: liivate, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), indigokarmiini (E132) ja painomuste (shellakka, musta rautaoksidi (E172), kaliumhydroksidi).

Pomalidomide Krka 2 mg kovat kapselit
- Yksi kova kapseli sisältää 2 mg pomalidomidia.
- Muut aineet kapselin kuoressa ovat: liivate, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), indigokarmiini (E132) ja painomuste (shellakka, titaanidioksidi (E171), kaliumhydroksidi).

Pomalidomide Krka 3 mg kovat kapselit
- Yksi kova kapseli sisältää 3 mg pomalidomidia.
- Muut aineet kapselin kuoressa ovat: liivate, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), indigokarmiini (E132) ja painomuste (shellakka, titaanidioksidi (E171), kaliumhydroksidi).

Pomalidomide Krka 4 mg kovat kapselit
- Yksi kova kapseli sisältää 4 mg pomalidomidia.

- Muut aineet kapselin kuoressa ovat: liivate, titaanidioksidi (E171), indigokarmiini (E132) ja painomuste (shellakka, titaanidioksidi (E171), kaliumhydroksidi).

Katso kohta 2 ”Pomalidomide Krka sisältää natriumia ja isomaltia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot
Pomalidomide Krka 1 mg kovat kapselit (kapselit)
Kovat liivatekapselit, koko 2. Kapselin pituus: 17,3 ± 0,5 mm. Kapselin runko on vaaleankeltainen tai ruskeankeltainen, johon on painettu mustalla merkintä ”1”. Kapselin kansi on sininen. Kapselin sisällä on vaaleankeltaista tai keltaista jauhetta.

Pomalidomide Krka 2 mg kovat kapselit (kapselit)
Kovat liivatekapselit, koko 2. Kapselin pituus: 17,3 ± 0,5 mm. Kapselin runko on oranssi tai ruskeanoranssi, johon on painettu valkoisella merkintä ”2”. Kapselin kansi on sininen. Kapselin sisällä on vaaleankeltaista tai keltaista jauhetta.

Pomalidomide Krka 3 mg kovat kapselit (kapselit)
Kovat liivatekapselit, koko 2. Kapselin pituus: 17,3 ± 0,5 mm. Kapselin runko on sinivihreä, johon on painettu valkoisella merkintä ”3”. Kapselin kansi on sininen. Kapselin sisällä on vaaleankeltaista tai keltaista jauhetta.

Pomalidomide Krka 4 mg kovat kapselit (kapselit)
Kovat liivatekapselit, koko 2. Kapselin pituus: 17,3 ± 0,5 mm. Kapselin runko on vaaleansininen, johon on painettu valkoisella merkintä ”4”. Kapselin kansi on sininen. Kapselin sisällä on vaaleankeltaista tai keltaista jauhetta.

Pomalidomide Krka on saatavilla pahvipakkauksissa, joissa on 14 x 1 tai 21 x 1 kovaa kapselia lapsiturvallisissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa, joissa on irti vedettävä kalvo (kalenteripakkaus).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

Valmistaja
KRKA – FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Kroatia
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България
КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika
KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark
KRKA Sverige AB
Tlf.: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Lietuva
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország
KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta
E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Deutschland
TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti
KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

España
KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France
KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska
KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

Ireland
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia
KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος
KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Nederland
KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge
KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich
KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska
KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal
KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România
KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija
KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika
KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland
KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige
KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
https://www.ema.europa.eu