

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Pomalidomide Zentiva 1 mg hörð hylki
Pomalidomide Zentiva 2 mg hörð hylki
Pomalidomide Zentiva 3 mg hörð hylki
Pomalidomide Zentiva 4 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Pomalidomide Zentiva 1 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 1 mg af pómalídómíði.

Pomalidomide Zentiva 2 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 2 mg af pómalídómíði.

Pomalidomide Zentiva 3 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 3 mg af pómalídómíði.

Pomalidomide Zentiva 4 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 4 mg af pómalídómíði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Pomalidomide Zentiva 1 mg hörð hylki

Rauð hetta og gulur bolur með áletrunina „PLM 1“ prentaða á hlið í hvítu lettri á botninn, hart gelatínhylki, stærð 4 (u.þ.b. 14,3 mm að lengd).

Pomalidomide Zentiva 2 mg hörð hylki

Rauð hetta og appelsínugulur bolur með áletrunina „PLM 2“ prentaða á hlið í hvítu lettri á botninn, hart gelatínhylki, stærð 2 (u.þ.b. 18 mm að lengd).

Pomalidomide Zentiva 3 mg hörð hylki

Rauð hetta og blágrænn bolur með áletrunina „PLM 3“ prentaða á hlið í hvítu lettri á botninn, hart gelatínhylki, stærð 2 (u.þ.b. 18 mm að lengd).

Pomalidomide Zentiva 4 mg hörð hylki

Rauð hetta og dökkblár bolur með áletrunina „PLM 4“ prentaða á hlið í hvítu lettri á botninn, hart gelatínhylki, stærð 2 (u.þ.b. 18 mm að lengd).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

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

Skammtar

Pómalídómíð ásamt bortezómíbi og dexametasóni

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

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

Ráðlagður upphafsskammtur af bortezómíbi er 1,3 mg/m² í bláæð eða undir húð einu sinni á dag á þeim dögum sem sýndir eru í töflu 1. Ráðlagður skammtur af dexametasóni er 20 mg til inntöku einu sinni á dag á þeim dögum sem sýndir eru í töflu 1.

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

Tafla 1. Ráðlögð skammtaáætlun fyrir pómalídómíð ásamt bortezómíbi og dexametasóni

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

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

* Fyrir sjúklinga >75 ára, sjá Sérstakir hópar.

Skammtaaðlögun eða hlé á töku pómalídómíðs

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

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

Tafla 2. Leiðbeiningar um skammtaaðlögun pómalídómíðs[∞]

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

[∞] Leiðbeiningar um skammta í þessari töflu eiga við um pómalídómíð ásamt borteozómíbi og dexametasóni og um pómalídómíð ásamt dexametasóni.

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

Tafla 3. Minnkun skammta pómalídómíðs[∞]

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

[∞] Skammtaminnkun í þessari töflu á við um pómalídómíð ásamt borteozómíbi og dexametasóni og um pómalídómíð ásamt dexametasóni.

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

Öflugir CYP1A2 hemlar

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

Skammtaaðlögun eða hlé á töku bortezómíbs

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

Skammtaaðlögun eða hlé á töku dexametasóns

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

Tafla 4. Leiðbeiningar um aðlögun skammta af dexametasóni

Eiturhrif	Skammtaaðlögun
Meltingartruflanir=stig 1-2	Gefið áfram sama skammt og veitið meðferð með histamín (H ₂) blokkum eða samsvarandi lyfi. Minnkið skammtinn um eitt skammtaþrep ef einkennin eru viðvarandi.
Meltingartruflanir ≥stig 3	Gerið hlé á meðferð þar til stjórn hefur náðst á einkennum. Bætið við H ₂ blokka eða samsvarandi lyfi og hefjið meðferð á næsta skammtaþrepi fyrir neðan síðasta skammt.
Bjúgur ≥stig 3	Notið þvagræsilyf eftir þörfum og minnkið skammtinn um eitt skammtaþrep.
Ringlun eða skapbreytingar ≥stig 2	Gerið hlé á meðferð þar til einkennin hverfa. Hefjið meðferð að nýju á næsta skammtaþrepi fyrir neðan síðasta skammt.
Vöðvamáttleysi ≥stig 2	Gerið hlé á meðferð þar til vöðvamáttleysi er orðið ≤stig 1. Hefjið meðferð að nýju á næsta skammtaþrepi fyrir neðan síðasta skammt.
Of hár blóðsykur ≥stig 3	Minnkið skammtinn um eitt skammtaþrep. Veitið meðferð með insúlíni eða sykursýkilyfjum til inntöku eftir því sem þörf er á.
Bráð brisbólga	Stöðvið meðferð með dexametasóni.
Aðrar ≥3. stigs aukaverkanir tengdar dexametasóni	Stöðvið meðferð með dexametasóni þar til aukaverkunin gengur til baka niður í ≤stig 2. Hefjið meðferð að nýju á næsta skammtaþrepi fyrir neðan síðasta skammt.

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

Tafla 5. Minnkun skammta dexametasóns

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

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

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

Pómalídómíð ásamt dexametasóni

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

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

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

Skammtaaðlögun eða hlé á töku pómalídómíðs

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

Skammtaaðlögun eða hlé á töku dexametasóns

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

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

Tafla 6. Minnkun skammta dexametasóns

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

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

Sérstakir hópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun pómalídómíðs.

Pómalídómíð ásamt borteozómíbi og dexametasóni

Fyrir sjúklinga >75 ára er upphafsskammtur af dexametasóni:

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

Pómalídómíð ásamt dexametasóni

Fyrir sjúklinga >75 ára er upphafsskammtur af dexametasóni:

- 20 mg einu sinni á dag á dögum 1, 8, 15 og 22 í hverri 28 daga lotu.

Skert lifrarstarfsemi

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Börn

Notkun á pómalídómíði á ekki við hjá börnum á aldrinum 0-17 ára við ábendingunni mergæxli. Utan samþykktra ábendinga hefur pómalídómíð verið rannsakað hjá börnum á aldrinum 4 til 18 ára með endurtekin eða ágeng heilaæxli, en niðurstöður rannsókna leyfðu ekki að dregin væri sú ályktun að ávinningur af slíkri notkun vegi þyngra en áhættan. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

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

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

4.3 Frábendingar

- Þungun.
- Konur sem geta orðið þungaðar, nema öll skilyrði áætlunarinnar um að fyrirbyggja þungun séu uppfyllt (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Karlkynssjúklingar sem ekki geta eða vilja nota þær getnaðarvarnir sem krafist er (sjá kafla 4.4).
- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Vansköpun

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

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

Viðmið fyrir því að konur teljist ekki geta orðið þungaðar

Kvenkyns sjúklingur eða kvenkyns maki karlkyns sjúklings, er ekki talinn geta orðið þungaður ef hann uppfyllir a.m.k. eitt eftirtalinna viðmiða:

- Aldur ≥ 50 ár og eðlilegar blæðingar hafa ekki komið fram í ≥ 1 ár (tíðastopp í framhaldi af krabbameinsmeðferð eða á meðan barn er haft á brjósti útilokar ekki getu til barneigna).
- Ótímabær eggjastokkabilun, staðfest af kvensjúkdómasérfræðingi
- Fyrri tvíhliða eggjaleiðara- og eggjastokkanám, eða legnám
- XY arfgerð, Turner heilkenni, leg ekki til staðar.

Ráðgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar mega ekki nota pómalídómíð nema öll eftirfarandi skilyrði séu uppfyllt:

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

Læknirinn sem ávísar lyfinu fyrir konur sem geta orðið þungaðar verður að tryggja að:

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

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

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

Getnaðarvarnir

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

Eftirfarandi eru dæmi um hentugar getnaðarvarnir:

- Vefjalýf
- Lykkja í leg sem inniheldur levónorgestrel
- Medróxýprógesterónasetat forðalyf
- Ófrjósemisaðgerð á eggjaleiðurum

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

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

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

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

Þungunarpróf

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

Áður en byrjað er á meðferð

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

Eftirfylgni og lok meðferðar

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

Viðbótarvarúðarráðstafanir

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

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

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

Fræðslufni og takmarkanir á ávísun og dreifingu lyfsins

Til þess að aðstoða sjúklinga við að koma í veg fyrir að útsetja fóstur fyrir pómalídómíði, sér markaðsleyfishafi heilbrigðisstarfsmönnum fyrir fræðslufni til að til að skerpa á varnaðarorðum varðandi vansköpunarvaldandi áhrif pómalídómíðs sem búist er við, til að gefa ráð varðandi getnaðarvarnir áður en meðferð er hafin og veita handleiðslu varðandi nauðsyn þess að framkvæma þungunarpróf. Læknirinn sem ávísar lyfinu verður að upplýsa sjúklinga um þá hættu á vansköpun sem

búið er við og þau ströngu fyrirmæli varðandi getnaðarvarnir sem áætlun um að fyrirbyggja þungun kveður á um og afhenda sjúklingum viðeigandi fræðslubækling, sjúklingakort og/eða samsvarandi efni eins og samþykkt er af lyfjafirvöldum í hverju landi. Í samráði við lyfjafirvöld hefur verið komið á stýrðri aðgangsaætlun sem felur í sér notkun sjúklingakorts og/eða samsvarandi tækis til eftirlits með ávísun og/eða dreifingu og söfnun upplýsinga varðandi ábendingar til þess að fylgjast náið með notkun utan samþykktra ábendinga í hverju landi fyrir sig. Ákjósanlegast er að þungunarpróf, ávísun lyfsins og afhending fari fram á sama degi. Afhending pómalídómíðs til kvenna sem geta orðið þungaðar á að fara fram innan 7 daga frá ávísun lyfsins og eftir að þungunarpróf, sem gert hefur verið undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns, hefur reynst neikvætt. Ávísa má lyfinu fyrir að hámarki 4 vikna meðferð fyrir konur sem geta orðið þungaðar samkvæmt skammtaáætlunum fyrir samþykktar ábendingar (sjá kafla 4.2) og fyrir að hámarki 12 vikna meðferð fyrir alla aðra sjúklinga.

Blóðsjúkdómafræðilegar aukaverkanir

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

Segarek

Sjúklingar sem fá pómalídómíð annaðhvort í samsettri meðferð með bortezómíbi og dexametasóni eða í samsettri meðferð með dexametasóni hafa myndað bláæðasegarek (aðallega segamyndun í djúpbláæðum og lungnasegarek) og slagæðasegarek (hjartadrep eða heillaslag) (sjá kafla 4.8). Því skal fylgjast vel með sjúklingum með þekkta áhættuþætti segareks – þ.m.t. sögu um segamyndun. Gera skal það sem hægt er til að lágmarka þá áhættuþætti sem unnt er að hafa áhrif á (t.d. reykingar, háan blóðþrýsting og há blóðfitugildi). Sjúklingum og læknum er ráðlagt að fylgjast með einkennum segareks. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknishjálpar ef þeir fá einkenni eins og mæði, verk fyrir brjósti, eða þrota í handlegg eða fótlegg. Meðferð með segavarnarlyfjum, (nema frábending sé við því), er ráðlögð (svo sem asetýlsalisýlsýra, warfarín, heparín og eða klópídógrell), sérstaklega hjá sjúklingum sem einnig hafa aðra áhættuþætti segamyndunar. Ákvörðun um fyrirbyggjandi ráðstafanir ætti að taka að undangengnu vandlegu mati á undirliggjandi áhættuþáttum einstakra sjúklinga. Í klínískum rannsóknum fengu sjúklingarnir fyrirbyggjandi meðferð með asetýlsalisýlsýru eða aðra segavarnandi meðferð. Notkun rauðkornavaka hefur í för með sér hættu á segamyndun þ.m.t. segareki. Því ætti að gæta varúðar við notkun rauðkornavaka sem og annarra lyfja sem geta aukið hættu á segareki.

Skjaldkirtilssjúkdómar

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

Úttaugakvillar

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

Marktæk truflun á hjartastarfsemi

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

Æxlislýsuheilkenni

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

Önnur krabbamein (second primary malignancies)

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

Ofnæmisviðbrögð og alvarleg viðbrögð í húð

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

Sundl og ringlun

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

Millivefslungnasjúkdómur (e. Interstitial lung disease (ILD))

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

Lifrarsjúkdómar

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

Sýkingar

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um endurvirkjun lifrabólgu B hjá sjúklingum á meðferð með pómalídómíði ásamt dexametasóni, sem hafa áður sýkst af lifrabólgu B veirunni (HBV). Í sumum þessara tilvika hefur þetta þróast yfir í bráða lifrabilun sem leitt hefur til þess að meðferð með pómalídómíði hefur verið hætt. Greina skal hvort lifrabólgu B veira sé til staðar áður en meðferð með pómalídómíði er hafin. Hjá sjúklingum sem greinast jákvæðir fyrir lifrabólgu B veirusýkingu er mælt með ráðgjöf læknis með sérþekkingu á meðferð við lifrabólgu B. Gæta skal varúðar þegar pómalídómíð ásamt dexametasóni er notað hjá sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólgu B veirunni, þ.m.t. sjúklingum sem eru and-HBc jákvæðir en HBsAg neikvæðir. Hafa skal náið eftirlit með þessum sjúklingum m.t.t. einkenna virkrar lifrabólgu B veirusýkingar, meðan á meðferð stendur.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML)

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

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

Ef grunur er um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal gera hlé á meðferð þar til ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga hefur verið útilokuð. Ef staðfesting á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu liggur fyrir skal hætta meðferð með pómalídómíði fyrir fullt og allt.

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif pómalídómíðs á önnur lyf

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

Áhrif annarra lyfja á pómalídómíð

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

Dexametasón

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

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar / Getnaðarvarnir fyrir karla og konur

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

Meðganga

Búið er við vansköpunaráhrifum af völdum pómalídómíðs hjá mönnum. Ekki má nota pómalídómíð á meðgöngu eða hjá konum sem geta orðið þungaðar nema þegar öllum skilyrðum um að fyrirbyggja fyrir þungun er fullnægt (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstgjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi notkunar lyfsins

Pómalídómíð ásamt bortezómíbi og dexametasóni

Algengustu aukaverkanirnar á blóð og eitlakerfi sem tilkynnt var um voru daufkyrningafæð (54,0%), blóðflagnafæð (39,9%) og blóðleysi (32,0%). Aðrar algengar aukaverkanir sem tilkynnt var um voru m.a. úttaugakvilli í skyntaugum (48,2%), þreyta (38,8%), niðurgangur (38,1%), hægðatregða (38,1%) og útlímabjúgur (36,3%). Algengustu aukaverkanirnar af stigi 3 eða 4 sem tilkynnt var um voru raskanir á blóði og eitlakerfi, þ.m.t. daufkyrningafæð (47,1%), blóðflagnafæð (28,1%) og blóðleysi (15,1%). Algengasta alvarlega aukaverkunin sem tilkynnt var um var lungnabólga (12,2%). Aðrar alvarlegar aukaverkanir sem tilkynnt var um voru m.a. hiti (4,3%), sýking í neðri hluta öndunarveg (3,6%), influensa (3,6%), lungnarek (3,2%), gáttatíf (3,2%) og bráðar nýrnaskemmdir (2,9%).

Pómalídómíð ásamt dexametasóni

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

Aukaverkanir höfðu tilhneigingu til að koma oftar fyrir í fyrstu tveimur meðferðarlotum á pómalídómíði.

Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

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

Tíðni er skilgreind samkvæmt núgildandi leiðbeiningum sem: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 7. Aukaverkanir sem tilkynntar voru í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu

Samsetning meðferðar	Pómalídómíð/ bortezómíbi/dexametasón		Pómalídómíð/dexametasón	
Flokkun eftir líffærum/Kjörheiti	Allar aukaverkanir	Aukaverkanir á 3.–4. stigi	Allar aukaverkanir	Aukaverkanir á 3.–4. stigi
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra				
Lungnabólga	Mjög algengar	Mjög algengar		

Samsetning meðferðar	Pómalídómíð/ bortezómíb/dexametasón		Pómalídómíð/dexametasón	
Flokkun eftir líffærum/Kjörheiti	Allar aukaverkanir	Aukaverkanir á 3.–4. stigi	Allar aukaverkanir	Aukaverkanir á 3.–4. stigi
Lungnabólga (bakteríu-, veiru- og sveppasýkingar, þ.m.t. tækifærissýkingar)			Mjög algengar	Algengar
Berkjubólga	Mjög algengar	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýking í efri öndunarvegi	Mjög algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Veirusýking í efri öndunarvegi	Mjög algengar			
Sýklasótt	Algengar	Algengar		
Sýklasóttarlost	Algengar	Algengar		
Sýklasótt í tengslum við daufkyrningafæð			Algengar	Algengar
<i>Clostridium difficile</i> ristilbólga	Algengar	Algengar		
Berkjulungnabólga			Algengar	Algengar
Sýking í öndunarvegi	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Sýking í neðri öndunarvegi	Algengar	Algengar		
Lungnasýking	Algengar	Sjaldgæfar		
Inflúensa	Mjög algengar	Algengar		
Berkjungabólga	Algengar	Algengar		
Þvagfærasyking	Mjög algengar	Algengar		
Nefkoksbólga			Algengar	
Ristill (herpes zoster)			Algengar	Sjaldgæfar
Endurvirkjun lifrabólgu B			Tíðni ekki þekkt*	Tíðni ekki þekkt*
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)				
Grunnfrumukrabbamein	Algengar	Sjaldgæfar		
Grunnfrumukrabbamein í húð			Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Flöguþekjukrabbamein í húð			Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Blóð og eitlar				
Daufkyrningafæð	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðflagnafæð	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hvítfrumnafæð	Mjög algengar	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Blóðleysi	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Daufkyrningafæð með hita	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Eitilfrumnafæð	Algengar	Algengar		
Blóðfrumnafæð			Algengar*	Algengar*
Ónæmiskerfi				
Ofnæmisbjúgur			Algengar*	Sjaldgæfar*
Ofsakláði			Algengar*	Sjaldgæfar*
Bráðaofnæmisviðbrögð	Tíðni ekki þekkt*	Tíðni ekki þekkt*		
Höfnun eftir flutning fastalíffæris	Tíðni ekki þekkt*			
Innkirtlar				
Skjaldvakabrestur	Sjaldgæfar*			
Efnaskipti og næring				
Blóðkalíumlækkun	Mjög algengar	Algengar		
Blóðsykurshækkun	Mjög algengar	Algengar		
Blóðmagnesiúmlækkun	Algengar	Algengar		
Blóðkalsíumlækkun	Algengar	Algengar		
Blóðfosfatlækkun	Algengar	Algengar		
Blóðkalíumhækkun	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Blóðkalsíumhækkun	Algengar	Algengar		

Samsetning meðferðar	Pómalídómíð/ bortezómíb/dexametasón		Pómalídómíð/dexametasón	
Flokkun eftir líffærum/Kjörheiti	Allar aukaverkanir	Aukaverkanir á 3.–4. stigi	Allar aukaverkanir	Aukaverkanir á 3.–4. stigi
Blóðnatríumlækkun			Algengar	Algengar
Minnkuð matarlyst			Mjög algengar	Sjaldgæfar
Þvagsýrudreyri			Algengar*	Algengar*
Æxlislýsuheilkenni			Sjaldgæfar*	Sjaldgæfar*
Geðræn vandamál				
Svefnleysi	Mjög algengar	Algengar		
Þunglyndi	Algengar	Algengar		
Ringlunarástand			Algengar	Algengar
Taugakerfi				
Úttaugakvilli í skyntaugum	Mjög algengar	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sundl	Mjög algengar	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
Skjálfti	Mjög algengar	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
Yfirlið	Algengar	Algengar		
Úttaugakvilli í skynhreyfitaugum	Algengar	Algengar		
Náladofi	Algengar			
Bragðskynstruflanir	Algengar			
Meðvitundarskerðing			Algengar	Algengar
Blæðing innan höfuðkúpu			Algengar*	Sjaldgæfar*
Heilaslag			Sjaldgæfar*	Sjaldgæfar*
Augu				
Ský á augasteini	Algengar	Algengar		
Eyru og völundarhús				
Svimi			Algengar	Algengar
Hjarta				
Gáttatif	Mjög algengar	Algengar	Algengar*	Algengar*
Hjartabilun			Algengar*	Algengar*
Hjartadrep			Algengar*	Sjaldgæfar*
Æðar				
Segamyndun í djúpbláæð	Algengar	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
Lágþrýstingur	Algengar	Algengar		
Háþrýstingur	Algengar	Algengar		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti				
Mæði	Mjög algengar	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Hósti	Mjög algengar		Mjög algengar	Sjaldgæfar
Lungnablóðrek	Algengar	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Blóðnasir			Algengar*	Sjaldgæfar*
Millivefslungnasjúkdómur			Algengar*	Sjaldgæfar*
Meltingarfæri				
Niðurgangur	Mjög algengar	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Uppköst	Mjög algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Ógleði	Mjög algengar	Sjaldgæfar	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Hægðatregða	Mjög algengar	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Kviðverkir	Mjög algengar	Algengar		
Verkir í efri hluta kviðar	Algengar	Sjaldgæfar		
Munnbólga	Algengar	Sjaldgæfar		
Munnþurrkur	Algengar			
Þaninn kviður	Algengar	Sjaldgæfar		
Blæðing í meltingarvegi			Algengar	Sjaldgæfar
Lifur og gall				
Gallrauðadreyri			Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Lifrabólga			Sjaldgæfar*	

Samsetning meðferðar	Pómalídómíð/ bortezómíb/dexametasón		Pómalídómíð/dexametasón	
Flokkun eftir líffærum/Kjörheiti	Allar aukaverkanir	Aukaverkanir á 3.–4. stigi	Allar aukaverkanir	Aukaverkanir á 3.–4. stigi
Húð og undirhúð				
Útbrot	Mjög algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Kláði			Algengar	
Lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum			Tíðni ekki þekkt*	Tíðni ekki þekkt*
Húðþekjudrepslos			Tíðni ekki þekkt*	Tíðni ekki þekkt*
Stevens-Johnson heilkenni			Tíðni ekki þekkt*	Tíðni ekki þekkt*
Stoðkerfi og bandvefur				
Vöðvamáttleysi	Mjög algengar	Algengar		
Bakverkur	Mjög algengar	Algengar		
Beinverkir	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög algengar	Algengar
Vöðvakippir	Mjög algengar		Mjög algengar	Sjaldgæfar
Nýru og þvagfæri				
Bráð nýrnaskemmd	Algengar	Algengar		
Langvinn nýrnaskemmd	Algengar	Algengar		
Þvagteppa	Algengar	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Nýrnabilun			Algengar	Algengar
Æxlunarfæri og brjóst				
Verkur í grindarholi			Algengar	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað				
Þreyta	Mjög algengar	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Hiti	Mjög algengar	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Útlimabjúgur	Mjög algengar	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Brjóstverkur sem er ekki frá hjarta	Algengar	Algengar		
Bjúgur	Algengar	Algengar		
Rannsóknaniðurstöður				
Aukning alanín amínótransferasa	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Þyngdartap	Algengar	Algengar		
Daufkyrningafæð			Algengar	Algengar
Hvítfrumnafæð			Algengar	Algengar
Blóðflagnafæð			Algengar	Algengar
Aukning þvagsýru í blóði			Algengar*	Sjaldgæfar*
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar				
Byltur	Algengar	Algengar		

* Tilkynnt við notkun eftir markaðssetningu.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Tíðnin sem kemur fram í þessum kafla er fengin úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pómalídómíði, ýmist ásamt bortezómíbi og dexametasóni (Pom+Btz+Dex) eða ásamt dexametasóni (Pom+Dex).

Vansköpunarvaldandi áhrif

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

Daufkyrningafæð og blóðflagnafæð

Daufkyrningafæð kom fyrir hjá allt að 54,0% (Pom+Btz+Dex) sjúklinga [47,1% (Pom+Btz+Dex) á stigi 3 eða 4]. Daufkyrningafæð leiddi til þess að meðferð með pómalídómíði var hætt hjá 0,7% sjúklinga og var sjaldan alvarleg.

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

Blóðflagnafæð kom fyrir hjá 39,9% (Pom+Btz+Dex) sjúklinga og 27,0% (Pom+Dex) sjúklinga. Blóðflagnafæð sem var á stigi 3 eða 4 hjá 28,1% (Pom+Btz+Dex) sjúklinga og 20,7% (Pom+Dex) sjúklinga, leiddi til þess að meðferð með pómalídómíði var hætt hjá 0,7% (Pom+Btz+Dex) sjúklinga og 0,7% (Pom+Dex) sjúklinga og var alvarleg hjá 0,7% (Pom+Btz+Dex) og 1,7% (Pom+Dex) sjúklinga (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Daufkyrningafæð og blóðflagnafæð höfðu tilhneigingu til að vera algengari í fyrstu 2 lotum meðferðar með pómalídómíði, ýmist ásamt borteztómíbi og dexametasóni eða ásamt dexametasóni.

Sýking

Sýkingar voru algengustu eiturhrifin sem voru ekki blóðsjúkdómafræðileg.

Sýking kom fyrir hjá 83,1% (Pom+Btz+Dex) sjúklinga og 55,0% (Pom+Dex) sjúklinga [34,9% (Pom+Btz+Dex) og 24,0% (Pom+Dex) á 3. og 4. stigi]. Sýking í efri öndunarvegi og lungnabólga voru algengustu sýkingarnar sem komu fyrir. Lífshættulegar sýkingar (stig 5) komu fyrir hjá 4,0% (Pom+Btz+Dex) sjúklinga og 2,7% (Pom+Dex) sjúklinga. Sýkingar leiddu til þess að meðferð með pómalídómíði var hætt hjá 3,6% (Pom+Btz+Dex) sjúklinga og 2,0% (Pom+Dex) sjúklinga.

Segarek

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

Bláæðasegarek kom fyrir hjá 12,2% (Pom+Btz+Dex) og 3,3% (Pom+Dex) sjúklinga [5,8% (Pom+Btz+Dex) og 1,3% (Pom+Dex) á 3. eða 4. stigi]. Greint var frá alvarlegu segareki í bláæðum hjá 4,7% (Pom+Btz+Dex) og 1,7% (Pom+Dex) sjúklinga, ekki var greint frá neinum banvænum aukaverkunum en segarek í bláæðum varð til þess að meðferð með pómalídómíði var hætt hjá allt að 2,2% (Pom+Btz+Dex) sjúklinga.

Úttaugakvillar – Pómalídómíð ásamt borteztómíbi og dexametasóni

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

Úttaugakvillar – Pómalídómíð ásamt dexametasóni

Sjúklingar með yfirstandandi úttaugakvilla $\geq$ stig 2 voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Úttaugakvilli kom fyrir hjá 12,3% sjúklinga (1,0% á 3. eða 4. stigi). Ekki var greint frá neinum alvarlegum aukaverkunum tengdum úttaugakvilla, en úttaugakvillar leiddu til þess að 0,3% sjúklinga hættu meðferð (sjá kafla 4.4).

Blæðingar

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

Ofnæmisviðbrögð og alvarleg húðviðbrögð

Greint hefur verið frá ofnæmisþjúg, bráðaofnæmisviðbrögðum og alvarlegum húðviðbrögðum, þ. á m. Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplosi í húðþekju og lyfjaútbrotum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) við notkun pómalídómíðs. Sjúklingar sem hafa fyrri sögu um alvarleg útbrot í tengslum við lenalídómíð eða talidómíð eiga ekki að fá pómalídómíð (sjá kafla 4.4).

Börn

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtnun

Pómalídómíð skammtar hafa verið rannsakaðir án þess að greint hafi verið frá alvarlegum aukaverkunum sem tengjast ofskömmtnun, allt að 50 mg stökum skammti hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Skammtar sem námu allt að 10 mg endurteknum skömmtnum einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum með mergæxli, hafa verið rannsakaðir án þess að greint hafi verið frá alvarlegum aukaverkunum sem tengjast ofskömmtnun. Eiturverkunin sem krafðist takmörkunar á skömmtnum var mergbæling. Í rannsóknum kom í ljós að pómalídómíð var fjarlægt með blóðskilun.

Mælt er með stuðningsmeðferð ef ofskömmtnun á sér stað.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

Pómalídómíð hefur beina æxlisdrepandi verkun gegn mergæxli, ónæmismótandi verkun og hamlandi áhrif á stuðning uppistöðufurumna fyrir frumuvöxt mergæxlis. Nánar tiltekið hamlar pómalídómíð fjölgun og orsakar stýrðan frumudauða blóðmyndandi æxlisfurumna. Auk þess hamlar pómalídómíð fjölgun lenalídómíð-þolinnna frumulína mergæxlis og samverkar með dexametasóni í bæði lenalídómíð-næmum og lenalídómíð-þolnum frumulínum til að framkalla stýrðan frumudauða í æxlinu. Pómalídómíð styrkir frumumiðlað ónæmi með T-frumum og náttúrulegum drápsfurum (NK) og hamlar framleiðslu á bólguvaldandi frumuboðefnum (t.d. TNF- α og IL-6) einkjörnunga. Pómalídómíð hindrar einnig æðamyndun með því að hamla flutningi og viðloðun innanþekjufurumna.

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

Þegar pómalídómíð er til staðar *in vitro*, verða hvarfefnaþróteinin Aiolos og Ikaros fyrir ubiquitín tengingu og eftirfarandi niðurbroti sem leiðir til beinna eiturrhifa á frumur og

ónæmistemprandi áhrifa. *In vivo* leiddi meðferð með pómalídómíði til minnkunar á gildum Ikaros hjá sjúklingum með versnandi mergæxli sem var þrálátt þrátt fyrir lenalídómíðmeðferð.

Verkun og öryggi

• Pómalídómíð ásamt bortezmíbi og dexametasóni

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

Sjúklingarnir í Pom+Btz+LD-Dex arminum fengu 4 mg af pómalídómíði til inntöku á dögum 1 til 14 í hverri 21 dags meðferðarlotu. Bortezmíb (1,3 mg/m²/skammt) var gefið sjúklingum í báðum örmum rannsóknarinnar á dögum 1, 4, 8 og 11 í 21 dags lotu í lotum 1 til 8 og á dögum 1 og 8 í 21 dags lotu í lotu 9 og áfram. Lágskammta dexametasón (20 mg/dag [≤ 75 ára] eða 10 mg/dag [> 75 ára]) var gefið sjúklingum í báðum örmum rannsóknarinnar á dögum 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 í 21 dags lotu fyrir lotur 1 til 8; og á dögum 1, 2, 8 og 9 í hverri eftirfarandi 21 dags lotu frá lotu 9 og áfram. Skammtar voru minnkaðir og hlé gert á meðferð eða meðferð stöðvuð eftir þörfum til að hafa stjórn á eiturhrifum (sjá kafla 4.2).

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

Samantekt á heildargögnum um verkun er að finna í töflu 8 og var lokunartími gagna 26. okt. 2017. Kaplan-Meier kúrfu fyrir lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) fyrir þýðið sem ætlunin var að meðhöndla samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) er að finna á mynd 1.

Tafla 8. Samantekt á gögnum um heildarverkun

	Pom+Btz+LD-Dex (N = 281)	Btz+LD-Dex (N = 278)
PFS (mánuðir)		
Miðgildi ^a tíma (95% CI) ^b	11,20 (9,66; 13,73)	7,10 (5,88; 8,48)
HR ^c (95% CI), p-gildi ^d	0,61 (0,49; 0,77), <0,0001	
ORR, n (%)	82,2%	50,0%
sCR	9 (3,2)	2 (0,7)
CR	35 (12,5)	9 (3,2)
VGPR	104 (37,0)	40 (14,4)
PR	83 (29,5)	88 (31,7)
OR (95% CI) ^e , p-gildi ^f	5,02 (3,35; 7,52), <0,001	
DoR (mánuðir)		
Miðgildi ^a tíma (95% CI) ^b	13,7 (10,94; 18,10)	10,94 (8,11; 14,78)
HR ^c (95% CI)	0,76 (0,56; 1,02)	

Btz = bortezmíb; CI = öryggisbil (Confidence interval); CR = alger svörun (Complete response); DoR = tímalengd svörunar (Duration of response); HR = áhættuhlutfall (Hazard Ratio);

LD-Dex = lágskammta dexametasón; OR = líkindahlutfall (Odds ratio); ORR = tíðni heildarsvörunar (Overall response rate); PFS = lifun án sjúkdómsversnunar (progression-free survival); POM = pómalídómíð; PR = hlutasvörun (Partial Response); sCR = áhrifamikil alger svörun (Stringent complete response); VGPR = Mjög góð hlutasvörun (Very good partial response).

^a Miðgildið byggir á Kaplan-Meier mati.

^b 95% öryggisbil fyrir miðgildið.

^c Grundvallast á Cox-líkaninu um áhættuhlutfall.

^d P-gildið byggist á lagskiptu log-rank prófi.

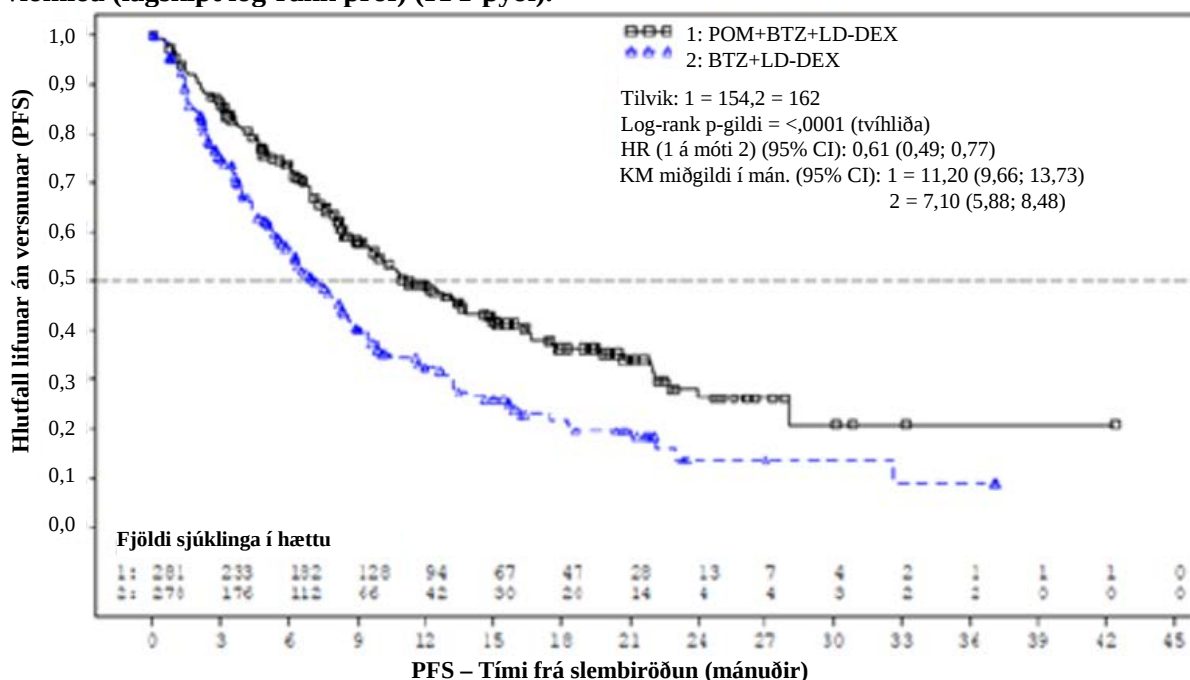
^e Líkindahlutfall fyrir for Pom+Btz+LD-Dex:Btz+LD-Dex.

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

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

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

Mynd 1. Lifun án sjúkdómsversnunar samkvæmt skoðun IRAC á svörun á grundvelli IMWG-viðmiða (lagskipt log-rank próf) (ITT þýði).



Lokunartími gagna: 26. október 2017

Í lokagreiningu á heildarlifun (overall survival [OS]) var miðgildi tímalengdar heildarlifunar samkvæmt Kaplan-Meier mati 35,6 mánuðir fyrir Pom+Btz+LD-Dex arminn og 31,6 mánuðir fyrir Btz+LD-Dex arminn; HR=0,94; 95% CI: -0,77; 1,15, með heildartíðni tilvika 70,0% þegar lokunardagur gagna var 13. Maí 2022 (miðgildi eftirfylgnitímabils var 64,5 mánuðir). Greining á heildarlifun var ekki aðlöguð með tilliti til næstu meðferða.

- *Pómalídómíð ásamt dexametasóni*

Verkun og öryggi pómalídómíðs samhliða dexametasóni voru metin í III. stigs fjölsetra, slembaðri, opinni rannsókn (CC-4047-MM-003), þar sem pómalídómíð ásamt lágum skammti af dexametasóni (Pom+LS-Dex) var borið saman við stóran skammt af dexametasóni eingöngu (HS-Dex) hjá

fullorðnum sjúklingum sem höfðu þegar verið meðhöndlaðir vegna mergæxlis sem hafði tekið sig upp að nýju og svaraði ekki meðferð, og höfðu farið í a.m.k. tvær meðferðir, þ.m.t. með bæði lenalídómíði og bortezómíbi, og sjúkdómurinn hafði versnað hjá í síðustu meðferð. Alls 455 sjúklingar voru skráðir í rannsóknina: 302 í Pom+LS-Dex hlutann og 153 í HS-Dex hlutann. Flestir sjúklinganna voru karlkyns (59%) og hvítir (79%); aldursmiðgildi heildarþýðis var 64 ár (lág., há.: 35, 87 ár).

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

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

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

Samantekt um PFS er að finna í töflu 9 fyrir þýðið samkvæmt meðferðaráætlun (ITT). Kaplan-Meier kúrfu fyrir PFS þýðis samkvæmt meðferðaráætlun er að finna á mynd 2.

Tafla 9. Tími lifunar án sjúkdómsversnunar (PFS) skv. IRAC-skoðun á grundvelli IMWG-viðmiða (lagskipt log rank próf) (þýði skv. meðferðaráætlun)

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

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

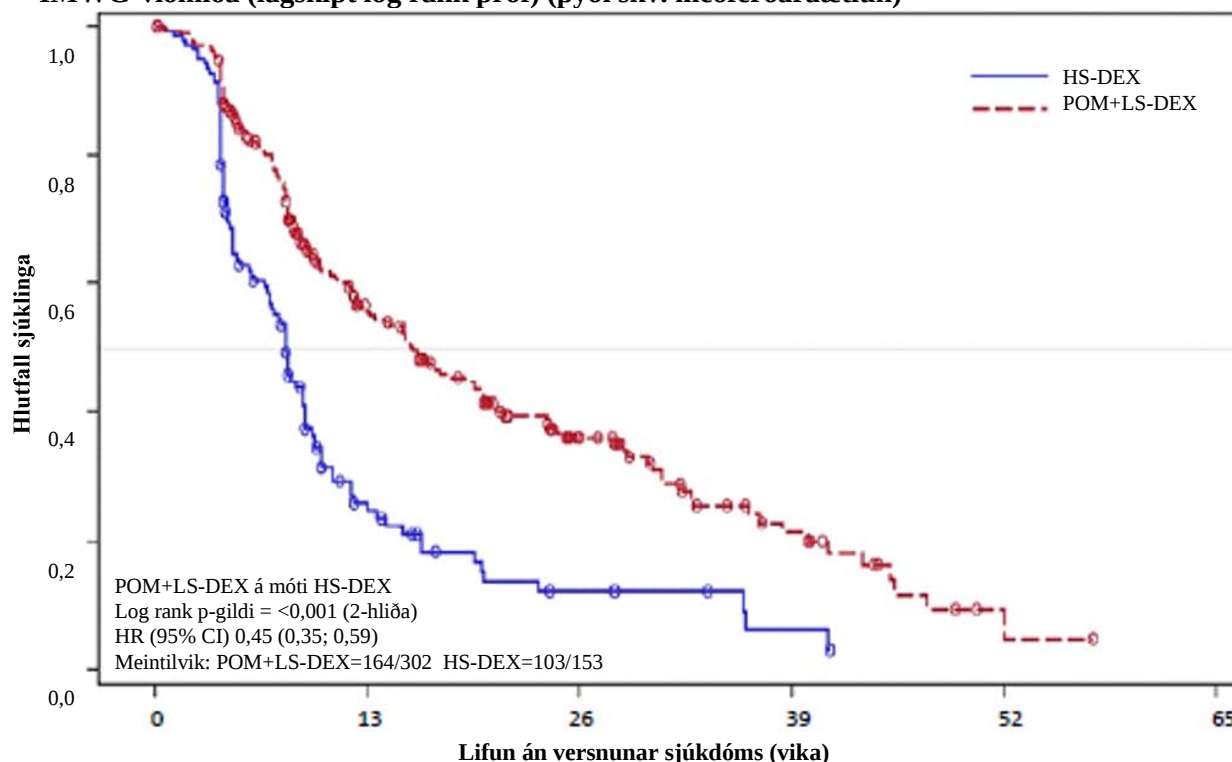
^a Miðgildið byggir á Kaplan-Meier mati.

^b 95% öryggisbil fyrir miðgildi tíma lifunar án sjúkdómsversnunar.

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

^d P-gildið byggist á lagskiptu log-rank prófi með sömu lagskiptingarþáttum og í ofangreindu Cox-líkani. Lokunartími gagna: 7. sept. 2012

Mynd 2. Tími lifunar án versnunar sjúkdóms (PFS) skv. IRAC-skoðun á svörun á grundvelli IMWG-viðmiða (lagskipt log rank próf) (þýði skv. meðferðaráætlun)



Lokunartími gagna: 7. sept. 2012

Heildarlífur var lykilaukaendapunktur rannsóknarinnar. Alls 226 (74,8%) af Pom + LS-Dex sjúklingum og 95 (62,1%) af HS-Dex sjúklingum voru á lífi á lokadagsetningunni (7. sept. 2012). Miðgildi heildarlífunar úr Kaplan-Meier matinu hefur ekki náðst fyrir Pom + LS-Dex, en áætlað er að það verði a.m.k. 48 vikur, sem eru lægri mörk 95% CI. Miðgildi heildarlífunar fyrir HS-Dex hlutann var 34 vikur (95% CI: 23,4; 39,9). Tíðni 1 árs lífunar án meintilviks var 52,6% ($\pm$ 5,72%) fyrir Pom + LS-Dex hópinn og 28,4% ($\pm$ 7,51%) fyrir HS-Dex hópinn. Munurinn á heildarlífur milli meðferðarhópanna tveggja var tölfræðilega marktækur ($p < 0,001$).

Samantekt um heildarlífur er að finna í töflu 10 fyrir þýðið samkvæmt meðferðaráætlun (ITT). Kaplan-Meier kúrfu fyrir heildarlífur þýðis samkvæmt meðferðaráætlun er að finna á mynd 3.

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

Tafla 10. Heildarlífur: Þýði skv. meðferðaráætlun

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

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

^a Miðgildið byggir á Kaplan-Meier mati.

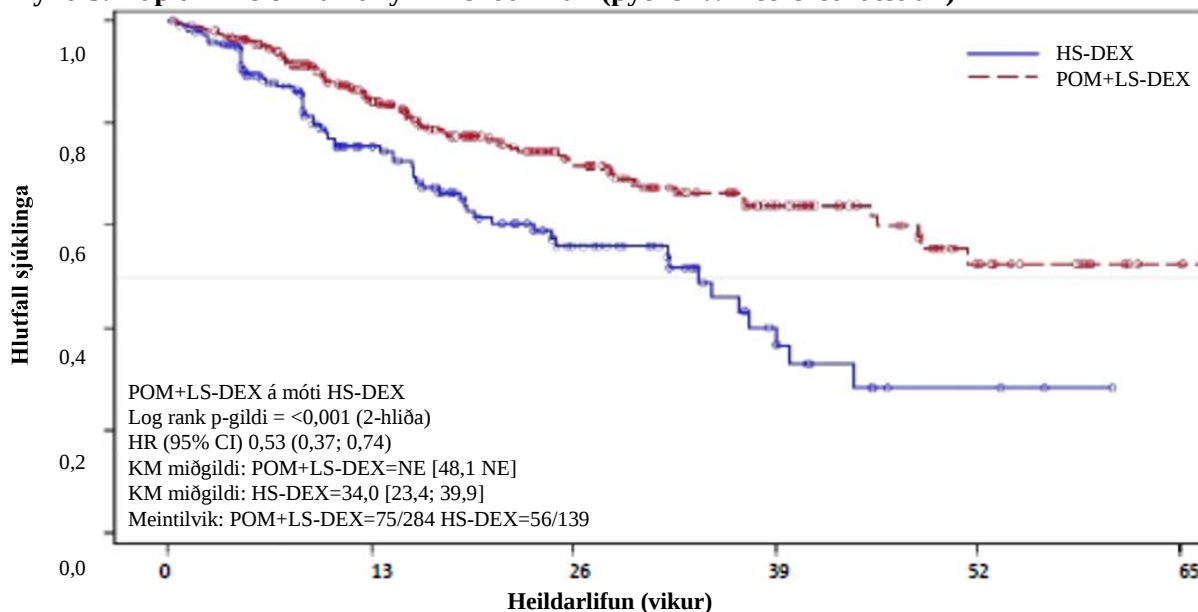
^b 95% öryggisbil fyrir miðgildi heildarlífunar.

^c Á grundvelli Cox-líkansins um áhættuhlutfall, til samanburðar á áhættuþáttum sem tengjast meðferðarhópum.

^d P-gildið grundvallast á ólagskiptu log-rank prófi.

Lokunartími gagna: 7. sept. 2012

Mynd 3. Kaplan-Meier kúrfa fyrir heildarlífun (þýði skv. meðferðaráætlun)



Lokunardagur: 7. sept. 2012

• Börn

Í I. stigs eins arms, opinni, rannsókn þar sem skammtur var aukinn smám saman var þolanlegur hámarksskammtur (maximum tolerated dose, MTD) og/eða ráðlagður skammtur II. stigs skammtur (recommended Phase2 dose, RP2D) af pómalídomíði hjá börnum ákvarðaður 2,6 mg/m²/sólarhring, gefinn til inntöku á 1. til 21. degi í endurteknum 28 daga lotum.

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

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

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

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

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

Dreifing

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

Umbrot

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

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

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

Brotthvarf

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

Eftir gjöf staks skammts til inntöku af [^{14}C]-pómalídomíði (2 mg) hjá heilbrigðum einstaklingum skildist u.þ.b. 73% af geislavirka skammtinum út með þvagi og 15% með saur, en u.þ.b. 2% og 8% af skömmtuðu geislakolefni skildist út sem pómalídomíð í þvagi og saur.

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

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

Lyfjahvarfafræðileg þýðisgreining (PK)

Samkvæmt lyfjahvarfafræðilegri þýðisgreiningu, með notkun tveggja hólfa líkans, höfðu heilbrigðir einstaklingar og sjúklingar með mergæxli sambærilega úthreinsun (CL/F) og dreifingarrúmmál miðhólfs (V_2/F). Í útlægum vefjum var pómalídomíð fremur tekið upp af æxlum þannig að úthreinsun í útlæga vefi (apparent peripheral distribution clearance) (Q/F) var 3,7-falt hærri og dreifingarrúmmál í útlægum vefjum (V_3/F) 8-falt herra en hjá heilbrigðum einstaklingum.

Börn

Eftir stakan skammt af pómalídomíði til inntöku hjá börnum og ungum fullorðnum með endurtekin eða ágeng frumkomin heilaæxli var miðgildi T_{max} 2 til 4 klukkustundir eftir inntöku skammts og var í samræmi við margfeldismeðaltalsgildi C_{max} (frávikshlutfall%) 74,8 (59,4%), 79,2 (51,7%), og 104 (18,3%) ng/ml af skammtastærðunum 1,9; 2,6 og 3,4 mg/m², talið upp í sömu röð. AUC_{0-24} og $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ fylgdu sömu hneigð, með heildarútsetningu á bilinu um það bil 700 til 800 klst.·ng/ml af 2 minni skömmtunum og um það bil 1200 klst.·ng/ml af stóra skammtinum. Áætlaður helmingunartími var á bilinu um það bil 5 til 7 klukkustundir.

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

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

Lyfjahlvörf pómalídomíðs eftir gjöf skammta til inntöku sem voru 1,9 mg/m²/sólarhring til 3,4 mg/m²/sólarhring voru ákvörðuð hjá 70 sjúklingum á aldrinum 4 til 20 ára í samþættri greiningu á I. stigs og II. stigs rannsókn á endurteknum eða ágengum heilaæxlum hjá börnum. Þéttni pómalídomíðs á tíma var lýst á fullnægjandi hátt með eins hólfs lyfjahvarfalíkani með fyrsta-stigs frásogi og brotthvarfi. Pómalídomíð sýndi línuleg lyfjahlvörf óháð tíma (time-invariant) með miðlungsmikinn breytileika. Dæmigerð gildi CL/F , V_c/F , K_a og biðtíma pómalídomíðs voru 3,94 l/klst., 43,0 lítrar, 1,45 klst⁻¹ og 0,454 klst., talið upp í sömu röð. Lokahelmingunartími brotthvarfs pómalídomíðs var 7,33 klst. Að undanskildu líkamsyfirborði hafði engin skýribreytanna sem prófaðar voru, þar með talið aldur og kyn, áhrif á lyfjahlvörf pómalídomíðs. Þó að líkamsyfirborð hafi verið skilgreint sem tölfræðilega marktæk skýribreyta fyrir CL/F og V_c/F pómalídomíðs, voru áhrif líkamsyfirborðs á breytur sem hafa áhrif á útsetningu ekki álitin klínískt mikilvæg. Almennt er enginn marktækur munur á lyfjahlvörfum pómalídomíðs hjá börnum og fullorðnum sjúklingum.

Aldraðir

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

Skert nýrnastarfsemi

Samanburður á lyfjahvörfum hópa sýndi að lyfjahvarfabreyttur pómalídómíðs voru sambærilegar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (samkvæmt kreatínínúthreinsun eða áætluðum gauksúniarhraða [eGFR]) og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 60 ml/mín.). Meðalgildi útsetningar fyrir pómalídómíði miðað við eðlilegt AUC var 98,2% með 90% öryggisbili [77,4% til 120,6%] hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 30 til ≤ 45 ml/mín./1,73 m²) samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Meðalgildi útsetningar fyrir pómalídómíði miðað við eðlilegt AUC var 100,2% með 90% öryggisbili [79,7% til 127,0%] hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi sem ekki þurftu blóðskilun (kreatínínúthreinsun < 30 eða eGFR < 30 ml/mín./1,73 m²) samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Meðalgildi útsetningar fyrir pómalídómíði miðað við eðlilegt AUC jókst um 35,8% með 90% öryggisbili [7,5% til 70,0%] hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi sem þurftu blóðskilun (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín. sem þarfnadist blóðskilunar) samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Meðalbreyting á útsetningu fyrir pómalídómíði er ekki af þeirri stærðargráðu að aðlaga þurfi skammta í neinum þessara hópa sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna gjöf

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

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

Effect Level (NOAEL)) var 0,1 mg/kg/sólarhring (0,5-falt útsetningarhlutfall miðað við 4 mg klínískan skammt).

Eiturverkanir á erfðaeefni/krabbameinsvaldandi áhrif

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

Frjósemi og þroski fósturvísa snemma á meðgöngu

Í rannsókn á frjósemi og þroska fósturvísa snemma á meðgöngu í rottum var pómalídómíð gefið karl- og kvendýrum í skömmtunum 25, 250 og 1000 mg/kg/sólarhring. Legskoðun á 13. degi meðgöngu sýndi lækun meðalfjölda lífvænlegra fósturvísa og aukningu fangláts eftir hreiðrun (e. post-implantation loss) við alla skammta. Því var NOAEL gildið fyrir þessi áhrif sem komu fram <25 mg/kg/sólarhring (AUC_{24h} var 39960 ng•klst./ml (nanógrömm•klukkustund/millilítra) við þennan lægsta skammt sem prófaður var, og útsetningarhlutfallið var 99-falt miðað við 4 mg klínískan skammt). Þegar karldýr í meðferð í þessari rannsókn voru pörð við kvendýr sem voru ekki í meðferð mældust allar legbreytur sambærilegar við breytur hjá samanburðardýrum. Á grundvelli þessara niðurstaðna voru áhrifin sem komu fram rakin til meðferðar kvendýra.

Þroski fósturvísa og fóstura

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi
Maltódestrín
Natríumsterýlfúmerat

Hylkisssel

Pomalidomide Zentiva 1 mg og 2 mg hörð hylki

Gelatín
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172)

Pomalidomide Zentiva 3 mg hörð hylki

Gelatín
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172)
Indígotín (E132)

Pomalidomide Zentiva 4 mg hörð hylki

Gelatín
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172)
Indígotín (E132)
Erýtrósín (E127)

Prentblek

Gljálakk
Títantvíoxíð (E171)
Própýlenglýkól (E1520)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

OPA/ál/PVC//ál-þynnur eða rifgataðar stakskammtaþynnur.

Pakkningastærð: 14x1, 21x1, 14 og 21 hart hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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

Heilbrigðisstarfsmenn og umönnunaraðilar eiga að nota einnota hanska við meðhöndlun þynnunnar og hylkisins. Hanskana skal svo taka af með varúð, til þess að koma í veg fyrir útsetningu húðarinnar fyrir lyfinu, setja skal þá í lokanlegan pólýetýlen plastpoka og farga þeim í samræmi við gildandi reglur. Hendurnar skal síðan þvo vandlega með sápu og vatni. Konur sem eru þungaðar eða grunar að þær gætu verið þungaðar eiga ekki að meðhöndla þynnuna eða hylkið (sjá kafla 4.4).

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tékkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Pomalidomide Zentiva 1 mg hörð hylki

EU/1/24/1830/001
EU/1/24/1830/002
EU/1/24/1830/003
EU/1/24/1830/004

Pomalidomide Zentiva 2 mg hörð hylki

EU/1/24/1830/005
EU/1/24/1830/006
EU/1/24/1830/007
EU/1/24/1830/008

Pomalidomide Zentiva 3 mg hörð hylki

EU/1/24/1830/009
EU/1/24/1830/010
EU/1/24/1830/011
EU/1/24/1830/012

Pomalidomide Zentiva 4 mg hörð hylki

EU/1/24/1830/013
EU/1/24/1830/014
EU/1/24/1830/015
EU/1/24/1830/016

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. júlí 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Synthon Hispania S.L.
Calle de Castello 1
08830 Sant Boi de Llobregat
Spánn

Synthon B.V.
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Holland

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

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

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

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

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

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

• Áætlun um áhættustjórnun

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu
 1. Markaðsleyfishafi og viðeigandi yfirvöld eiga að koma sér saman um nákvæma útfærslu á stýrðri aðgangsaætlun og koma slíkri áætlun á í hverju landi til að tryggja eftirfarandi:
 - Áður en lyfinu er ávísað (þar sem við á og í samráði við viðeigandi yfirvöld, fyrir dreifingu) eiga allir heilbrigðisstarfsmenn sem koma til með að ávísa (og dreifa) pómalídómíð að fá pakka með fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem inniheldur eftirfarandi:
 - Fræðslubækling fyrir heilbrigðisstarfsmenn
 - Fræðslubæklinga fyrir sjúklinga

- Sjúklingakort
 - Eyðublað um áhættuvitund
 - Upplýsingar um hvar sé hægt að nálgast nýjustu uppfærslu á samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC)
2. Markaðsleyfishafi skal koma á áætlun um að fyrirbyggja þungun (Pregnancy Prevention Programme, PPP) í hverju aðildarríki. Áætlun um að fyrirbyggja þungun skal vera samþykkt af viðeigandi yfirvöldum í hverju aðildarríki og sett fram fyrir markaðssetningu lyfsins.
 3. Markaðsleyfishafi og viðeigandi yfirvöld eiga að koma sér saman um endanlegan texta bréfs til heilbrigðisstarfsmanna og innihald pakka með fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn fyrir markaðssetningu lyfsins og tryggja að upplýsingarnar innihaldi þau lykilatriði sem lýst er hér á eftir.
 4. Markaðsleyfishafi skal ná samkomulagi um útfærslu á stýrðri aðgangsaætlun í hverju aðildarríki.

Lykilatriði sem þurfa að koma fram

Pakki með fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Pakki með fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn á að innihalda eftirfarandi atriði:

Fræðslubæklingur fyrir heilbrigðisstarfsmenn

- Stutt kynning á pómalídomíði
- Hámarks meðferðarlengd sem ávísað er
 - 4 vikur fyrir konur sem geta orðið þungaðar
 - 12 vikur fyrir karlmenn og konur sem ekki geta orðið þungaðar
- Nauðsyn þess að koma í veg fyrir útsetningu fósturs vegna vansköpunaráhrifa af pómalídomíði hjá dýrum og þeirra vansköpunaráhrifa sem búist er við af pómalídomíði hjá mönnum
- Leiðbeiningar um meðhöndlun Pomalidomide Zentiva þynna og hylkja fyrir heilbrigðisstarfsmenn og umönnunaraðila
- Skylda heilbrigðisstarfsmanna sem hafa í hyggju að ávísa eða dreifa pómalídomíði:
 - Nauðsyn þess að veita sjúklingum ítarlegar upplýsingar og ráðgjöf
 - Sjúklingar eiga að vera færir um að uppfylla kröfur um örugga notkun pómalídomíðs
 - Nauðsyn þess að afhenda sjúklingum viðeigandi fræðslubækling og sjúklingakort og/eða sambærilegt efni
- Ráðleggingar um öryggi sem varða alla sjúklinga
 - Lýsingu og meðferð hvað varðar blóðflagnafæð, þar með talin nýgengi í klínískum rannsóknum
 - Lýsing og meðferð hvað varðar hjartabilun
 - Sérstakt fyrirkomulag varðandi afhendingu pómalídomíðs samkvæmt lyfseðli í hverju landi
 - Öllum ónotuðum hylkjum á að skila í apótek þegar meðferð er lokið
 - Sjúklingur á ekki að gefa blóð meðan á meðferð stendur (þ.m.t. meðan á meðferðarhléi stendur) og í a.m.k. 7 daga eftir að meðferð með pómalídomíði er hætt
- Lýsing á áætlun um að fyrirbyggja þungun og flokkun sjúklinga eftir kyni og barneignarmöguleikum
 - Flæðiskema til að koma í gagnið áætlun um að fyrirbyggja þungun
 - Skilgreiningu á því hvenær kona getur orðið þunguð og þeim aðgerðum sem lækniur sem ávísar lyfinu á að grípa til í vafatilvikum
- Ráðleggingar varðandi öryggi fyrir konur sem geta orðið þungaðar
 - Nauðsyn þess að koma í veg fyrir útsetningu fósturs
 - Lýsing á áætlun um að fyrirbyggja þungun
 - Nauðsyn þess að nota örugga getnaðarvörn (jafnvel þó konan hafi ekki blæðingar) og skilgreiningu á öruggum getnaðarvörnum

- Að ef hún þurfi að skipta um eða hætta notkun getnaðarvarnar á hún að tilkynna
 - Lækninum sem ávísar getnaðarvörninni um að hún noti pómalídómíð
 - Lækninum sem ávísar pómalídómíði um að hún hafi skipt um eða stöðvað notkun getnaðarvarnar
- Fyrirkomulag varðandi þungunarpróf
 - Ráðleggingar varðandi hentug próf
 - Áður en meðferð hefst
 - Meðan á meðferð stendur, byggt á getnaðarvarnaraðferð
 - Eftir að meðferð lýkur
- Nauðsyn þess að hætta notkun pómalídómíðs tafarlaust ef grunur leikur á þungun
- Nauðsyn þess að láta lækninn sem hefur umsjón með meðferðinni vita tafarlaust ef grunur leikur á þungun
- Ráðleggingar varðandi öryggi fyrir karlmenn
 - Nauðsyn þess að koma í veg fyrir útsetningu fósturs
 - Nauðsyn þess að nota smokka ef konan er þunguð eða getur orðið þunguð og notar ekki örugga getnaðarvörn (jafnvel þó karlmaðurinn hafi gengist undir ófrjósemisaðgerð)
 - Meðan á meðferð með pómalídómíði stendur
 - Í a.m.k. 7 daga eftir síðasta skammt
 - Karlmaðurinn á ekki að gefa sæði eða sæðisfrumur meðan á meðferð stendur (þar með talið meðan á meðferðarhléi stendur) og í a.m.k. 7 daga eftir að meðferð með pómalídómíði er hætt.
 - Ef konan verður þunguð meðan karlmaðurinn tekur pómalídómíð eða stuttu eftir að hann hættir töku pómalídómíðs á hann að láta lækninn sem hefur umsjón með meðferðinni tafarlaust vita
- Kröfur ef þungun verður
 - Fyrirmæli um að hætta tafarlaust töku pómalídómíðs ef grunur leikur á þungun hjá kvenkyns sjúklingi
 - Nauðsyn þess að vísa sjúklingi til læknis sem er sérfræðingur í eða með reynslu í vansköpunarfræðum og greiningu vanskapana, fyrir mat og ráðgjöf
 - Samskiptaupplýsingar til þess að geta tilkynnt án tafar ef grunur er um þungun o Eyðublað til að tilkynna þunganir
- Samskiptaupplýsingar fyrir tilkynningu aukaverkana

Fræðslubæklingar fyrir sjúklinga

Fræðslubæklingar fyrir sjúklinga eiga að vera þrenns konar:

- Bæklingur fyrir kvenkyns sjúklinga sem geta orðið þungaðir og maka þeirra
- Bæklingur fyrir kvenkyns sjúklinga sem ekki geta orðið þungaðir
- Bæklingur fyrir karlkyns sjúklinga

Allir fræðslubæklingar fyrir sjúklinga eiga að innihalda eftirfarandi atriði:

- Að pómalídómíð er vansköpunarvaldandi hjá dýrum og búist er við að það sé vansköpunarvaldandi hjá mönnum
- Að pómalídómíð getur valdið blóðflagnafæð og að þörf er á reglulegum blóðrannsóknnum
- Lýsing á sjúklingakorti og nauðsyn þess
- Leiðbeiningar fyrir sjúklinga, umönnunaraðila og fjölskyldumeðlimi um meðhöndlun pómalídómíðs
- Sérstakt fyrirkomulag á landsvísu eða annað fyrirkomulag sem við á um ávísun pómalídómíðs og dreifingu
- Sjúklingur má ekki gefa öðrum pómalídómíð
- Sjúklingur má ekki gefa blóð meðan á meðferð stendur (þ.m.t. meðan á meðferðarhléi stendur) og í a.m.k. 7 daga eftir að meðferð með pómalídómíði er hætt
- Sjúklingur á að láta lækninn vita ef aukaverkanir koma fram
- Ónotuðum hylkjum á að skila í apótek þegar meðferð er lokið.

Eftirfarandi upplýsingar eiga einnig að koma fram í viðeigandi bæklingi:

Bæklingur fyrir kvenkyns sjúklinga sem geta orðið þungaðir

- Nauðsyn þess að koma í veg fyrir útsetningu fósturs
- Lýsing á áætlun um að fyrirbyggja þungun
- Nauðsyn þess að nota örugga getnaðarvörn og skilgreining á öruggri getnaðarvörn
- Að ef hún þurfi að skipta um eða hætta notkun getnaðarvarnar á hún að tilkynna:
 - Lækninum sem ávísar getnaðarvörninni um að hún noti pómalídómíð
 - Lækninum sem ávísar pómalídómíði um að hún hafi skipt um eða stöðvað notkun getnaðarvarnar
- Fyrirkomulag varðandi þungunarpróf
 - Áður en meðferð hefst
 - Meðan á meðferð stendur (þ.m.t. meðan á meðferðarhléi stendur), á að minnsta kosti 4 vikna fresti nema um sé að ræða staðfesta ófrjósemisaðgerð á eggjaleiðurum
 - Eftir að meðferð lýkur
- Nauðsyn þess að hætta samstundis notkun pómalídómíði ef grunur er um þungun
- Nauðsyn þess að láta lækninn tafarlaust vita ef grunur er um þungun

Bæklingur fyrir karlkyns sjúklinga

- Nauðsyn þess að koma í veg fyrir útsetningu fósturs
- Nauðsyn þess að nota smokka ef konan er þunguð eða getur orðið þunguð og notar ekki örugga getnaðarvörn (jafnvel þó karlmaðurinn hafi gengist undir ófrjósemisaðgerð)
 - Meðan á meðferð með pómalídómíði stendur (þ.m.t. meðan á meðferðarhléi stendur)
 - Í a.m.k. 7 daga eftir að síðasti skammturinn er tekinn
- Ef konan verður þunguð á hann að láta lækninn sem hefur umsjón með meðferð tafarlaust vita
- Hann má ekki gefa sæði eða sæðisfrumur meðan á meðferð stendur (þ.m.t. meðan á meðferðarhléi stendur) og í a.m.k. 7 daga eftir að meðferð með pómalídómíði er hætt.

Sjúklingakort eða sambærilegt efni

Sjúklingakort á að innihalda eftirfarandi atriði:

- Staðfestingu á að viðeigandi ráðleggingar hafi verið gefnar
- Skráningu á hvort konan getur orðið þunguð eða ekki
- Gátreit (eða svipað) sem læknir merkir við til að staðfesta að sjúklingur noti örugga getnaðarvörn (ef kona sem getur orðið þunguð)
- Dagsetningar og niðurstöður þungunarprófa

Eyðublöð um áhættuvitund

Það eiga að vera þrjár gerðir af eyðublöðum um áhættuvitund:

- Konur sem geta orðið þungaðar
- Konur sem geta ekki orðið þungaðar
- Karlkyns sjúklingar

Á öllum eyðublöðum um áhættuvitund eiga eftirfarandi atriði að koma fram:

- hætta á vansköpunarvaldandi áhrifum lyfsins
- að sjúklingar fái viðeigandi ráðgjöf fyrir upphaf meðferðar
- staðfesting á skilningi sjúklings á áhættu í tengslum við pómalídómíð og aðgerðum í tengslum við áætlun um að fyrirbyggja þungun
- dagsetning ráðgjafar
- upplýsingar um sjúkling, undirskrift og dagsetning
- nafn læknis sem ávísar lyfinu, undirskrift og dagsetning
- markmið þessa skjals þ.e. eins og fram kemur í áætlun um að fyrirbyggja þungun: „Markmið eyðublaðsins um áhættuvitund er að vernda sjúklinga og hugsanleg fóstur með því að tryggja að

sjúklingar séu fyllilega upplýstir um og skilji hættuna á vansköpun og öðrum aukaverkunum sem tengjast notkun pómalídómíðs. Þetta er ekki samningur og leysir engan undan skyldum sínum varðandi örugga notkun lyfsins og varnir gegn því að fóstur komist í snertingu við lyfið.”

Á eyðublöðum um áhættuvitund fyrir konur sem geta orðið þungaðar á auk þess að koma fram:

- staðfesting á að lækinn hafi rætt eftirfarandi:

- nauðsyn þess að koma í veg fyrir útsetningu fósturs
- að ef konan sé þunguð eða hyggist verða það megi hún ekki taka pómalídómíð
- að hún skilji nauðsyn þess að koma í veg fyrir notkun pómalídómíðs á meðgöngu og að nota örugga getnaðarvörn án þess að taka hlé a.m.k. 4 vikum áður en meðferð er hafin, meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 4 vikur eftir að meðferð lýkur
- að ef hún þurfi að breyta eða hætta notkun getnaðarvarnar á hún að upplýsa:
 - lækinn sem ávísar getnaðarvörninni um að hún noti pómalídómíð
 - lækinn sem ávísar pómalídómíði um að hún hafi stöðvað eða breytt notkun getnaðarvarnar
- nauðsyn þungunarprófa, þ.e. áður en meðferð hefst, á 4 vikna fresti meðan á meðferð stendur og eftir að meðferð lýkur
- nauðsyn þess að hætta strax notkun pómalídómíðs ef grunur er um þungun
- nauðsyn þess að hafa strax samband við lækinn ef grunur er um þungun
- að deila ekki lyfinu með öðrum
- að gefa ekki blóð meðan á meðferð stendur (þ.m.t. meðan á meðferðarhléi stendur) og í a.m.k. 7 daga eftir að meðferð með pómalídómíði er hætt
- að skila ónotuðum hylkjum í apótek þegar meðferð er lokið

Á eyðublöðum um áhættuvitund fyrir konur sem geta ekki orðið þungaðar á auk þess að koma fram:

- staðfesting á að lækinn hafi rætt eftirfarandi:

- að deila ekki lyfinu með öðrum
- að gefa ekki blóð meðan á meðferð stendur (þ.m.t. meðan á meðferðarhléi stendur) og í a.m.k. 7 daga eftir að meðferð með pómalídómíði er hætt
- að skila ónotuðum hylkjum í apótek þegar meðferð er lokið

Á eyðublöðum um áhættuvitund fyrir karlkyns sjúklinga á auk þess að koma fram:

- staðfesting á að lækinn hafi rætt eftirfarandi:

- nauðsyn þess að koma í veg fyrir útsetningu fósturs
- að pómalídómíð greinist í sæði og nauðsyn þess að nota smokka ef mök eru höfð við þungaða konu eða konu sem getur orðið þunguð sem ekki notar örugga getnaðarvörn (jafnvel þó karlmaðurinn hafi gengist undir ófrjósemisaðgerð)
- að ef konan verður þunguð á að upplýsa lækinn strax um það og alltaf að nota smokk
- að deila ekki lyfinu með öðrum
- að gefa ekki blóð, sæði eða sæðisfrumur meðan á meðferð stendur (þ.m.t. meðan á meðferðarhléi stendur) og í a.m.k. 7 daga eftir að meðferð með pómalídómíði er hætt
- að skila ónotuðum hylkjum í apótek þegar meðferð er lokið

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Pomalidomide Zentiva 1 mg hörð hylki

pómalídómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 1 mg af pómalídómíði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 hörð hylki

21 hörð hylki

14x1 hart hylki

21x1 hart hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

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

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

Ónotuðu lyfi skal skila í apótek.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tékkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1830/001 14 hörð hylki
EU/1/24/1830/002 14 x 1 hart hylki
EU/1/24/1830/003 21 hörð hylki
EU/1/24/1830/004 21 x 1 hart hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pomalidomide Zentiva 1 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

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

1. HEITI LYFS

Pomalidomide Zentiva 1 mg hörð hylki

pómalídómíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva kennimerkið

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Pomalidomide Zentiva 2 mg hörð hylki

pómalídómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 2 mg af pómalídómíði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 hörð hylki

21 hörð hylki

14x1 hart hylki

21x1 hart hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

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

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

Ónotuðu lyfi skal skila í apótek.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tékkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1830/005 14 hörð hylki
EU/1/24/1830/006 14 x 1 hart hylki
EU/1/24/1830/007 21 hörð hylki
EU/1/24/1830/008 21 x1 hart hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pomalidomide Zentiva 2 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

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

1. HEITI LYFS

Pomalidomide Zentiva 2 mg hörð hylki

pómalídómíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva kennimerkið

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Pomalidomide Zentiva 3 mg hörð hylki

pómalídómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 3 mg af pómalídómíði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 hörð hylki

21 hörð hylki

14x1 hart hylki

21x1 hart hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

VARNAÐARORÐ: Hætta á alvarlegum fæðingargöllum. Notið ekki á meðgöngu eða við brjóstagjöf. Fylgja verður skilyrðum um getnaðarvarnir fyrir notkun Pomalidomide Zentiva.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

Ónotuðu lyfi skal skila í apótek.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tékkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1830/009 14 hörð hylki
EU/1/24/1830/010 14 x 1 hart hylki
EU/1/24/1830/011 21 hörð hylki
EU/1/24/1830/012 21 x 1 hart hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pomalidomide Zentiva 3 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

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

1. HEITI LYFS

Pomalidomide Zentiva 3 mg hörð hylki

pómalídómíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva kennimerkið

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Pomalidomide Zentiva 4 mg hörð hylki

pómalídómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 4 mg af pómalídómíði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 hörð hylki

21 hörð hylki

14x1 hart hylki

21x1 hart hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

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

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

Ónotuðu lyfi skal skila í apótek.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tékkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1830/013 14 hörð hylki
EU/1/24/1830/014 14 x 1 hart hylki
EU/1/24/1830/015 21 hörð hylki
EU/1/24/1830/016 21 x 1 hart hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pomalidomide Zentiva 4 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

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

1. HEITI LYFS

Pomalidomide Zentiva 4 mg hörð hylki

pómalídómíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva kennimerkið

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Pomalidomide Zentiva 1 mg hörð hylki
Pomalidomide Zentiva 2 mg hörð hylki
Pomalidomide Zentiva 3 mg hörð hylki
Pomalidomide Zentiva 4 mg hörð hylki
pómálidómíð

Búist er við að Pomalidomide Zentiva valdi alvarlegum fæðingargöllum og það getur valdið dauða ófæddis barns.

- Ekki taka lyfið ef þú ert þunguð eða getur orðið þunguð.
- Fylgja verður ráðleggingum um getnaðarvarnir sem eru í þessum fylgiseðli.

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Pomalidomide Zentiva og við hverju það er notað

Upplýsingar um Pomalidomide Zentiva

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

Við hverju Pomalidomide Zentiva er notað

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

Pomalidomide Zentiva er annaðhvort notað með:

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

Eða

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

Hvað er mergæxli?

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

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

Verkun Pomalidomide Zentiva

Pomalidomide Zentiva verkar á mismunandi hátt:

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

Ávinningurinn af því að nota Pomalidomide Zentiva ásamt bortezómíbi og dexametasóni

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

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

Ávinningurinn af því að nota Pomalidomide Zentiva ásamt dexametasóni

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

- Þegar Pomalidomide Zentiva var notað ásamt dexametasóni kom það að veg fyrir að endurkomu mergæxla í allt að 4 mánuði að meðaltali, samanborið við 2 mánuði hjá þeim sjúklingum sem notuðu aðeins dexametasón.

2. Áður en byrjað er að nota Pomalidomide Zentiva

Ekki má nota Pomalidomide Zentiva:

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

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Pomalidomide Zentiva er notað ef:

- þú hefur einhvern tíma fengið blóðtappa. Meðan á meðferð með Pomalidomide Zentiva stendur ert þú í aukinni hættu á að fá blóðtappa í bláæðar og slagæðar. Læknirinn gæti ráðlagt þér að vera á viðbótarmeðferð (t.d. warfaríni), eða minnkað skammtinn af Pomalidomide Zentiva til þess að minnka líkurnar á að þú fái blóðtappa.
- þú hefur einhvern tíma sýnt ofnæmisviðbrögð svo sem útbrot, kláða, þrota, sundl eða öndunarerfiðleika á meðan þú hefur verið á meðferð með skyldum lyfjum sem nefnast „talídómíð“ eða „lenalídómíð“.
- þú hefur fengið hjartadrep, ert með hjartabilun, öndunarerfiðleika, eða ef þú reykir, hefur háan blóðþrýsting eða há kólesteról-gildi.
- þú hefur mikla æxlisbyrði í líkamanum, þ.m.t. í beinmerg. Það gæti leitt til ástands þar sem æxlin brotna niður og valda óvenjulega miklu magni af efnum í blóðinu sem geta valdið nýrnabilun. Þú gætir einnig fundið fyrir óreglulegum hjartslætti. Þetta ástand nefnist æxlislýsuheilkenni.

- þú hefur eða hefur fengið taugakvilla (taugaskemmdir sem hafa valdið náladofa eða verkjum í höndum eða fótum).
- þú hefur eða hefur einhvern tíma fengið lifrabólgu B sýkingu. Meðferð með Pomalidomide Zentiva getur valdið því að lifrabólgu B veiran verður virk á ný hjá sjúklingum sem bera veiruna og það getur leitt til endurtekinnar sýkingar. Læknirinn ætti að athuga hvort þú hefur einhvern tíma fengið lifrabólgu B veirusýkingu.
- þú færð eða hefur áður fengið samsetningu af einhverjum eftirfarandi einkenna: útbrot í andliti eða útbreidd útbrot, rauð húð, hár hiti, flensulík einkenni, stækkaðir eitlar (merki um alvarleg húðviðbrögð sem kallast lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) eða lyfjaofnæmisheilkenni, eitrunardreplos húðþekju eða Stevens-Johnsons heilkenni. Sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

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

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

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

Meðganga, getnaðarvarnir og brjóstagjöf – upplýsingar fyrir konur og karla

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

Konur

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

Ef þú getur orðið þunguð:

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

Ef þú verður þunguð þrátt fyrir varúðarráðstafanirnar:

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

Brjóstagjöf

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

Karlar

Pomalidomide Zentiva berst í sæði hjá mönnum.

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

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

Blóðgjafir og blóðrannsóknir

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

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

Læknirinn ætti að biðja þig um að fara í blóðprufu:

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

Samkvæmt niðurstöðum þessara blóðrannsókna gæti læknirinn breytt skammtinum af Pomalidomide Zentiva eða látið þig hætta á meðferð. Læknirinn gæti einnig breytt skammtinum eða stöðvað meðferðina vegna almenns heilsufars þíns.

Börn og unglingar

Pomalidomide Zentiva er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Pomalidomide Zentiva

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

Sérstaklega þarftu að láta lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita, áður en þú tekur Pomalidomide Zentiva, ef þú tekur einhver eftirtalinna lyfja:

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

Akstur og notkun véla

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

Pomalidomide Zentiva inniheldur natríum

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

3. Hvernig nota á Pomalidomide Zentiva

Meðferð með Pomalidomide Zentiva skal veitt af lækni með reynslu af meðferð mergæxla.

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

Hvenær taka á Pomalidomide Zentiva ásamt öðrum lyfjum

Pomalidomide Zentiva ásamt bortezómíbi og dexametasóni

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

PML: Pomalidomide Zentiva; **BOR:** Bortezómíbi; **DEX:** Dexametasón

Lotur 1 til 8

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

Lotur 9 og áfram

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

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

Pomalidomide Zentiva ásamt dexametasóni eingöngu

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

PML: Pomalidomide Zentiva; **DEX:** Dexametasón

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

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

Hve mikið Pomalidomide Zentiva á að taka með öðrum lyfjum

Pomalidomide Zentiva ásamt bortezómíbi og dexametasóni

- Ráðlagður upphafsskammtur af Pomalidomide Zentiva er 4 mg á sólarhring.
- Ráðlagðan upphafsskammt af bortezómíbi mun lækinn finna út samkvæmt hæð þinni og þyngd (1,3 mg/m² líkamsyfirborðs).
- Ráðlagður upphafsskammtur af dexametasóni er 20 mg á sólarhring. Hins vegar, ef þú ert eldri en 75 ára, er ráðlagður upphafsskammtur 10 mg á sólarhring.

Pomalidomide Zentiva ásamt dexametasóni eingöngu

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

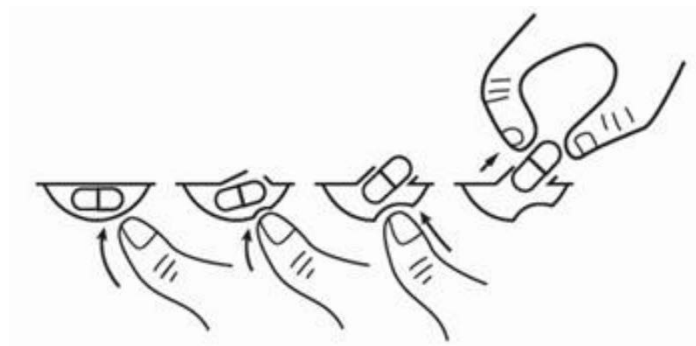
Læknirinn gæti þurft að minnka skammtinn af Pomalidomide Zentiva, bortezómíbi eða dexametasóni eða stöðva meðferðina með einu eða fleirum þessara lyfja með tilliti til niðurstaðna úr blóðrannsóknunum, almenns ástands þíns, annarra lyfja sem þú ert að taka (t.d. cíprófloxasín, enoxasín og flúvoxamín) eða ef þú finnur fyrir aukaverkunum (sérstaklega útbrotum eða þrota) af meðferðinni.

Ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóma mun lækinn athuga ástand þitt mjög vandlega á meðan þú ert á meðferð með lyfinu.

Hvernig taka á Pomalidomide Zentiva

- Ekki brjóta, opna eða tryggja hylkin. Ef duft úr brotnu hylki af Pomalidomide Zentiva kemst í snertingu við húð skal þvo húðina vandlega án tafar með vatni og sápu.
- Heilbrigðisstarfsmenn, umönnunaraðilar og fjölskyldumeðlimir eiga að nota einnota hanska við meðhöndlun þynnunnar og hylkisins. Hanskana skal svo taka af með varúð, til þess að koma í veg fyrir útsetningu húðarinnar fyrir lyfinu, setja skal þá í lokanlegan pólýetýlen plastpoka og farga þeim í samræmi við gildandi reglur. Hendurnar skal síðan þvo vandlega með sápu og vatni. Konur sem eru þungaðar eða grunar að þær gætu verið þungaðar eiga ekki að meðhöndla þynnuna eða hylkið.
- Gleypið hylkin heil, helst með vatni.
- Takið hylkin með eða án fæðu.
- Takið hylkin á um það bil sama tíma dag hvern.

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



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

Tímalengd meðferðar með Pomalidomide Zentiva

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

Ef tekinn er stærri skammtur af Pomalidomide Zentiva en mælt er fyrir um

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

Ef gleymist að taka Pomalidomide Zentiva

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Alvarlegar aukaverkanir

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

- Hiti, kuldaþrollur, hálssærindi, hósti, sár í munni eða önnur einkenni sýkingar (vegna færri hvítra blóðkorna, sem vinna gegn sýkingum).

- Blæðing eða marblettir án þekktrar orsakar, þ.m.t. blóðnasir og blæðing frá þörmum eða maga (vegna áhrifa á blóðkorn sem nefnast „blóðflögur“).
- Hröð öndun, hraður hjartsláttur, hiti og kuldaþrollur, lítil eða engin þvaglát, ógleði og uppköst, ringlun, meðvitundarleysi (vegna sýkingar í blóði sem kallast sýklasótt, eða vegna sýklasóttarlosts).
- Verulegur, viðvarandi eða blóðugur niðurgangur (hugsanlega með magaverkjum eða hita) af völdum bakteríu sem nefnist *Clostridium difficile*.
- Brjóstverkur, eða verkur og þroti í fótlegg, sérstaklega í fótlegg eða kálfa (af völdum blóðtappa).
- Mæði (vegna alvarlegrar lungnasýkingar, bólgu í lungum, hjartabilunar eða blóðtappa).
- Þroti í andliti, vörum, tungu og koki, sem getur valdið öndunarerfiðleikum (vegna alvarlegra tegunda ofnæmisviðbragða sem nefnast ofnæmisbjúgur og bráðafnæmisviðbrögð).
- Ákveðnar tegundir húðkrabbameins (flöguþekjukrabbamein og grunnfrumukrabbamein) sem geta valdið breytingum á útliti húðarinnar eða æxlum í húðinni. Ef þú tekur eftir einhverjum breytingum á húðinni á meðan þú tekur Pomalidomide Zentiva skaltu láta lækinn vita eins fljótt og hægt er.
- Endurtekin lifrabólgu B sýking sem getur valdið gulnun húðar og augna, dökku brúnleitu þvagi, verk hægra megin í kviðarholi, hita og ógleði eða uppköstum. Láttu lækinn strax vita ef þú færð einhver þessara einkenna.
- Útbreidd útbrot, hár líkamshiti, stækkaðir eitlar og einkenni frá öðrum líffærum (lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum sem einnig er þekkt sem lyfjaofnæmisheilkenni, húðþekjudrepslos eða Stevens-Johnson heilkenni). Hættu að nota pómalídomíð ef þú færð þessi einkenni og hafðu samband við lækinn eða leitaðu læknishjálp án tafar. Sjá einnig kafla 2.

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

Aðrar aukaverkanir

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

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

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

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

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

- Heilaslag.
- Bólga í lifrinni (lifrabólga) sem getur valdið kláða í húð, gulum lit á húð og á augnhvítum (gulu), ljósum hægðum, dökku þvagi og kviðverkjum.
- Niðurbrot krabbameinsfrumna sem leiðir til losunar eitraðra efnasambanda út í blóðið (æxlislýsuheilkenni). Þetta getur leitt til truflunar á nýrnastarfsemi.

- Vanvirkni skjaldkirtils sem getur valdið einkennum svo sem þreytu, svefnhöfða, vöðvamáttleysi, hægum hjartslætti og þyngdaraukningu.

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

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

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Pomalidomide Zentiva

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

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

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Pomalidomide Zentiva inniheldur

- Virka innihaldsefnið er pómalídómíði.
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, maltodextrin og natríumsterýlfúmarat sem innihald hylkis.

Pomalidomide Zentiva 1 mg hart hylki:

- Hvert hylki inniheldur 1 mg af pómalídómíði.
- Hylkið sjálft inniheldur: gelatín, títantvíoxíð (E171), gult járnóxíð (E172), rautt járnóxíð (E172) og prentblek.

Pomalidomide Zentiva 2 mg hart hylki:

- Hvert hylki inniheldur 2 mg af pómalídómíði.
- Hylkið sjálft inniheldur: gelatín, títantvíoxíð (E171), gult járnóxíð (E172), rautt járnóxíð (E172) og prentblek.

Pomalidomide Zentiva 3 mg hart hylki:

- Hvert hylki inniheldur 3 mg af pómalídómíði.
- Hylkið sjálft inniheldur: gelatín, títantvíoxíð (E171), gult járnóxíð (E172), rautt járnóxíð (E172), indígókarmín (E132) og prentblek.

Pomalidomide Zentiva 4 mg hart hylki:

- Hvert hylki inniheldur 4 mg af pómalídómíði.
- Hylkið sjálft inniheldur: gelatín, títantvíoxíð (E171), gult járnóxíð (E172), rautt járnóxíð (E172), indígókarmín (E132), erýtrósín (E127) og prentblek.

Prentblekið inniheldur gljálakk (E904), títantvíoxíð (E171) og própýlenglýkól (E1520).

Lýsing á útliti Pomalidomide Zentiva og pakkningastærðir

Pomalidomide Zentiva 1 mg hart hylki: rautt lok og gulur botn, með áletruninni „PLM 1 mg“.

Pomalidomide Zentiva 2 mg hart hylki: rautt lok og appelsínugulur botn, með áletruninni „PLM 2 mg“.

Pomalidomide Zentiva 3 mg hart hylki: rautt lok og grænblár botn, með áletruninni „PLM 3 mg“.

Pomalidomide Zentiva 4 mg hart hylki: rautt lok og dökkblár botn, með áletruninni „PLM 4 mg“.

OPA/ál/PVC//ál-pynnur eða rifgataðar stakskammtapynnur

Pakkningastærðir: 14x1, 21x1, 14 og 21 hylki. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Tékkland

Framleiðandi

Synthon Hispania S.L.

Calle Castello 1

08830 Sant Boi de Llobregat

Spánn

eða

Synthon B.V.

Microweg 22

6545 CM Nijmegen

Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +32 (78) 700 112

PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.

Тел: +359 244 17 136

PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.

Tel: +420 267 241 111

PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS

Tlf: +45 787 68 400

PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH

Tel: +49 (0) 800 53 53 010

PV-Germany@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.

Tel: +370 52152025

PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +352 208 82330

PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.

Tel.: +36 1 299 1058

PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.

Tel: +356 2034 1796

PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.

Tel: +31 202 253 638

PV-Netherlands@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar:

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