

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pomalidomide Grindeks 1 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää 1 mg pomalidomidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kova kapseli sisältää 0,0130 mg briljanttimusta PN:ää ja 0,0024 mg atsorubiinia (karmosiinia).

Pomalidomide Grindeks 2 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää 2 mg pomalidomidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kova kapseli sisältää 0,0275 mg paraoranssia, 0,0164 mg briljanttimusta PN:ää ja 0,0030 mg atsorubiinia (karmosiinia).

Pomalidomide Grindeks 3 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää 3 mg pomalidomidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kova kapseli sisältää 0,0208 mg briljanttimusta PN:ää ja 0,0039 mg atsorubiinia (karmosiinia).

Pomalidomide Grindeks 4 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää 4 mg pomalidomidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kova kapseli sisältää 0,0259 mg briljanttimusta PN:ää ja 0,0048 mg atsorubiinia (karmosiinia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Pomalidomide Grindeks 1 mg kovat kapselit

Kova liivatekapseli, jossa on vaaleanharmaa runko-osa ja tummansininen läpikuultamaton kansiosa sekä runko-osassa painatus ”P1” valkoisella musteella. Kapselikoko 4 (noin 14 mm x 5 mm).

Pomalidomide Grindeks 2 mg kovat kapselit

Kova liivatekapseli, jossa on oranssi läpikuultamaton runko-osa ja tummansininen läpikuultamaton kansiosa sekä runko-osassa painatus ”P2” valkoisella musteella. Kapselikoko 3 (noin 16 mm x 6 mm).

Pomalidomide Grindeks 3 mg kovat kapselit

Kova liivatekapseli, jossa on vaaleansininen runko-osa ja tummansininen läpikuultamaton kansiosa sekä runko-osassa painatus ”P3” valkoisella musteella. Kapselikoko 2 (noin 18 mm x 6 mm).

Pomalidomide Grindeks 4 mg kovat kapselit

Kova liivatekapseli, jossa on sininen läpikuultamaton runko-osa ja tummansininen läpikuultamaton kansiosa sekä runko-osassa painatus ”P4” valkoisella musteella. Kapselikoko 1 (noin 19 mm x 7 mm).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Annostus

Pomalidomidi bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä

Pomalidomide Grindeks -valmisteen suositeltu aloitusannos on 4 mg, joka otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa 21 vuorokauden pituisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–14.

Pomalidomidia annetaan bortetsomibin ja deksametasonin kanssa taulukon 1 mukaisesti.

Bortetsomibin suositeltu aloitusannos on 1,3 mg/m² laskimoon tai ihon alle kerran vuorokaudessa taulukon 1 mukaisina päivinä. Deksametasonin suositeltu annos on 20 mg, joka otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa taulukon 1 mukaisina päivinä.

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

Taulukko 1. Pomalidomide Grindeks -valmisteen suositeltu annostusohjelma bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä

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

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

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

Pomalidomidiannoksen muuttaminen tai hoidon keskeyttäminen

Jotta uusi pomalidomidisykli voidaan aloittaa, neutrofiilimäärän on oltava $\geq 1 \times 10^9$ /l ja trombosyyttimäärän $\geq 50 \times 10^9$ /l.

Ohjeet hoidon keskeyttämiseen tai annoksen pienentämiseen pomalidomidiin liittyvien

haittavaikutusten yhteydessä on esitetty alla olevassa taulukossa 2; annostasot on määritetty taulukossa 3.

Taulukko 2. Ohjeet pomalidomidiannoksen muuttamiseen[∞]

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

[∞]Tämän taulukon ohjeet annoksen muuttamiseen koskevat pomalidomidia bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä sekä pomalidomidia deksametasoniin yhdistettynä.

*Neutropenian ilmaantuessa lääkärin on harkittava kasvutekijöiden käyttöä. **ANC – absoluuttinen neutrofiilimäärä *** TVK – täydellinen verenkuva

Taulukko 3. Pomalidomidiannoksen pienentäminen[∞]

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

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

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

Voimakkaat CYP1A2:n estäjät

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

ja 5.2).

Bortetsomibiannoksen muuttaminen tai hoidon keskeyttäminen

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

Deksametasoniannoksen muuttaminen tai hoidon keskeyttäminen

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

Taulukko 4. Deksametasoniannoksen muuttaminen

Toksisuus	Annosmuutos
Dyspepsia = 1. tai 2. asteen	Älä muuta annosta, ja hoida histamiinireseptorin (H2) salpaajalla tai vastaavalla. Jos oireet jatkuvat, pienennä annosta yhdellä annostasolla.
Dyspepsia \geq 3. asteen	Keskeytä hoito, kunnes oireet ovat hallinnassa. Lisää H2-salpaaja tai vastaava, ja jatka annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi kuin edellinen annos.
Turvotus \geq 3. asteen	Pienennä annosta yhdellä annostasolla, ja käytä tarpeen mukaan diureetteja.
Sekavuus tai mielialan vaihtelut \geq 2. asteen	Keskeytä hoito, kunnes oireet häviävät. Jatka annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi kuin edellinen annos.
Lihashyökkäys \geq 2. asteen	Keskeytä hoito, kunnes lihashyökkäys \leq 1. asteen. Jatka annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi kuin edellinen annos.
Hyperglykemia \geq 3. asteen	Pienennä annosta yhdellä annostasolla. Hoida tarvittaessa insuliinilla tai suun kautta annettavilla verensokeria alentavilla lääkkeillä.
Akuutti haimatulehdus	Keskeytä deksametasonihoito.
Muut deksametasoniin liittyvät \geq 3. asteen haittavaikutukset	Keskeytä deksametasonihoito, kunnes haittavaikutus lievenee \leq 2. asteeseen. Jatka annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi kuin edellinen annos.

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

Taulukko 5. Deksametasoniannoksen pienentäminen

Annostaso	\leq 75-vuotiaat	$>$ 75-vuotiaat
	Annos (Hoitosykli 1–8: 21 vrk:n hoitosyklin vuorokaudet 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 Hoitosykli \geq 9: 21 vrk:n hoitosyklin vuorokaudet 1, 2, 8, 9)	Annos (Hoitosykli 1–8: 21 vrk:n hoitosyklin vuorokaudet 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 Hoitosykli \geq 9: 21 vrk:n hoitosyklin vuorokaudet 1, 2, 8, 9)
Aloitusannos	20 mg	10 mg
Annostaso -1	12 mg	6 mg
Annostaso -2	8 mg	4 mg

Deksametasonihoito tulee \leq 75-vuotiailla potilailla lopettaa, jos potilas ei siedä 8 mg:n annosta, ja $>$ 75-

vuotiailla potilailla lopettaa, jos potilas ei siedä 4 mg:n annosta.

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

Pomalidomidi deksametasoniin yhdistettynä

Pomalidomide Grindeks -valmisteen suositeltu aloitusannos on 4 mg, joka otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden pituisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–21.

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

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

Pomalidomidiannoksen muuttaminen tai hoidon keskeyttäminen

Ohjeet pomalidomidihoidon keskeyttämiseen ja pomalidomidiannoksen pienentämiseen haittavaikutusten yhteydessä on esitetty taulukoissa 2 ja 3.

Deksametasoniannoksen muuttaminen tai hoidon keskeyttäminen

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

Taulukko 6. Deksametasoniannoksen pienentäminen

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

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

Pomalidomidiannoksen säätäminen ei ole tarpeen.

Pomalidomidi bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä

Deksametasonin aloitusannos > 75-vuotiaille potilaille on:

- Hoitosyklit 1–8: 10 mg kerran vuorokaudessa kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin vuorokausina 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12.
- Hoitosykli 9 ja sen jälkeiset hoitosyklit: 10 mg kerran vuorokaudessa kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin vuorokausina 1, 2, 8 ja 9.

Pomalidomidi deksametasoniin yhdistettynä

Deksametasonin aloitusannos > 75-vuotiaille potilaille on:

- 20 mg kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden pituisen syklin vuorokausina 1, 8, 15 ja 22.

Maksan vajaatoiminta

Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden kokonaisbilirubiinipitoisuus seerumissa oli > 1,5 x viitealueen yläraja. Maksan vajaatoiminnalla on vähäinen vaikutus pomalidomidin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2). Pomalidomidin aloitusannoksen säätäminen ei ole tarpeen, jos

potilaalla on Child-Pugh-kriteerien mukainen maksan vajaatoiminta. Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on kuitenkin seurattava huolellisesti hättävien vaikutusten varalta, ja annosta tulee pienentää tai pomalidomidihoito keskeyttää tarvittaessa.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää pomalidomidia 0–17 vuoden ikäisille lapsille multipelin myelooman hoitoon.

Pomalidomidia on tutkittu hyväksytyjen käyttöaiheidensa ulkopuolella 4–18-vuotiailla lapsilla, joilla on uusiutuneita tai eteneviä aivokasvaimia. Tutkimustulosten perusteella ei kuitenkaan ollut mahdollista päätellä, että tällaisen käytön hyödyt ylittävät riskit. Tällä hetkellä saatavana olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

Antotapa

Suun kautta.

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

On suositeltavaa, että kapselia läpipainopakkauksesta poistettaessa painetaan vain kapselin toisesta päästä sen deformaation tai rikkoutumisen riskin vähentämiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Teratogeenisuus

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

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

Kriteerit naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi

Naispotilaan tai miespotilaan naispuolisen kumppanin ei katsota olevan hedelmällinen, jos hän täyttää vähintään yhden seuraavista kriteereistä:

- ikä ≥ 50 vuotta ja luonnollisesti amenorreeinen ≥ 1 vuoden (amenorrea syöpähoidon jälkeen tai imetyksen aikana ei sulje pois raskauden mahdollisuutta)

- ennenaikainen munasarjojen vajaatoiminta, jonka gynekologian erikoislääkäri on varmistanut
- aiemmin suoritettu salpingo-ooforektomia tai hysterektomia
- XY-genotyyppi, Turnerin oireyhtymä, kohdun puuttuminen.

Neuvonta

Pomalidomidi on vasta-aiheinen naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät kaikki seuraavat kriteerit täyty:

- hän ymmärtää sikiölle odotettavasti aiheutuvan teratogeenisen riskin
- hän ymmärtää keskeytyksettä vähintään 4 viikkoa ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja vähintään 4 viikkoa hoidon päätyttyä käytettävän luotettavan ehkäisyn välttämättömyyden
- vaikka naisella, joka voi tulla raskaaksi, olisi amenorrea, hänen on noudatettava kaikkia luotettavasta ehkäisystä annettuja ohjeita
- hänen on kyettävä käyttämään luotettavia ehkäisymenetelmiä
- hän on tietoinen ja ymmärtää raskauden mahdolliset seuraukset ja tarpeen nopeaan konsultointiin raskauden mahdollisuuden yhteydessä
- hän ymmärtää hoidon aloittamisen tarpeen heti pomalidomidin määräämisen jälkeen, raskaustestin ollessa negatiivinen
- hän ymmärtää ja hyväksyy vähintään 4 viikon välein tehtävän raskaustestin välttämättömyyden lukuun ottamatta tapauksia, joissa munanjohdinstertilisaatio on varmistettu
- hän myöntää ymmärtävänsä pomalidomidin käyttöön liittyvät vaarat ja välttämättömät varotoimet.

Lääkkeen määrävän lääkärin on varmistettava niiden naisten osalta, jotka voivat tulla raskaaksi, että:

- potilas täyttää raskauden ehkäisyohjelman asettamat vaatimukset ja potilas ymmärtää asian riittävästi
- potilas on hyväksynyt edellä mainitut hoidon ehdot.

Pomalidomidia käyttävien miespotilaiden osalta farmakokineettiset tiedot ovat osoittaneet, että pomalidomidia esiintyy ihmisen siemennesteessä hoidon aikana. Varoituksena, ja ottaen huomioon erityiset väestöryhmät, joilla on mahdollisesti pidentynyt eliminaatioaika, esim. maksan vajaatoimintaa sairastavat, kaikkien pomalidomidia käyttävien miespotilaiden on täytettävä seuraavat ehdot:

- hänen on ymmärrettävä odotettavissa oleva teratogeeninen vaara, mikäli hän on sukupuolisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi
- hänen on ymmärrettävä kondomin käytön välttämättömyys, mikäli hän on sukupuolisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi, ja joka ei käytä tehokasta raskauden ehkäisyä, koko hoidon ja hoitotaukojen aikana sekä 7 päivän ajan hoitotauon alkamisesta ja/tai hoidon loppumisesta. Tämä koskee myös miehiä, joille on tehty vasektomia, ja heidän on käytettävä kondomia ollessaan yhdynnässä raskaana olevan naisen kanssa tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi, sillä siemenneste voi siittiöiden puuttumisesta huolimatta sisältää pomalidomidia.
- hänen on ymmärrettävä, että jos hänen naispuolinen kumppaninsa tulee raskaaksi pomalidomidihoidon aikana tai 7 päivän kuluessa pomalidomidihoidon lopettamisen jälkeen, hänen on ilmoitettava siitä välittömästi hoitavalle lääkärille, ja että tällöin on suositeltavaa, että naispuolinen kumppani saa arviointia ja ohjeita varten lähetteen teratologiaan erikoistuneelle tai siitä kokemusta saaneelle lääkärille.

Ehkäisy

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

Seuraavassa on esimerkkejä sopivista ehkäisymenetelmistä:

- implantti
- levonorgestreeliä vapauttava kohdunsisäinen ehkäisin
- medroksiprogesteroniasetaattia sisältävä depotvalmiste
- munanjohdinsterilisaatio
- sukupuoliyhdyntä ainoastaan vasktomialla steriloitujen miespuolisten kumppaneiden kanssa; vasktomia on vahvistettava kahdella negatiivisella siemennestetutkimuksella
- ovulaation estävät pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisytabletit (eli desogestreeli).

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

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

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

Raskaustesti

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

Ennen hoidon aloittamista

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

Seuranta ja hoidon päättäminen

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

Lisävarotoimet

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

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

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

Koulutusmateriaali, lääkkeen määräämiseen ja antoon liittyvät rajoitukset

Myyntiluvan haltija toimittaa terveydenhuollon ammattilaisille koulutusmateriaalia, joka sisältää varoituksia pomalidomidin odotettavasta teratogeenisuudesta, neuvoja raskaudenehkäisystä ennen hoidon alkamista ja tietoa raskaustestien tekemisen välttämättömyydestä, auttaakseen potilaita välttämään sikiön altistumista pomalidomidille. Lääkkeen määräävän lääkärin on kerrottava potilaalle odotettavissa olevasta teratogeenisesta riskistä ja raskaudenehkäisyyteen liittyvistä tarkoin noudatettavista toimenpiteistä, jotka on määritetty raskaudenehkäisyohjelmassa, sekä annettava potilaalle asianmukainen koulutus, potilaskortti ja/tai vastaava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitun mukaisesti. Raskaustestin, lääkkeen määräämisen ja lääkkeen toimittamisen tulisi mieluiten tapahtua samana päivänä. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pomalidomidi tulee toimittaa 7 vuorokauden kuluessa lääkkeen määräämisestä ja lääkärin valvoman raskaustestin negatiivisen tuloksen jälkeen. Lääkettä saa määrätä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, enintään 4 viikon hoitajaksoa varten hyväksytyjen käyttöaiheiden annostusohjelmien mukaisesti (ks. kohta 4.2). Muille potilaille lääkettä saa määrätä enintään 12 viikon hoitajaksoa varten.

Hematologiset tapahtumat

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

Tromboemboliset tapahtumat

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

Kilpirauhassairaudet

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

Perifeerinen neuropatia

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

Merkityksellinen sydämen toimintahäiriö

Potilaita, joilla oli merkittävä sydämen toimintahäiriö (kongestiivinen sydämen vajaatoiminta [New York Heart Association -luokka III tai IV], sydäninfarkti 12 kuukauden sisällä tutkimuksen alkamisesta tai epästabili tai huonossa hoitotasapainossa oleva angina pectoris), ei otettu mukaan pomalidomidilla

tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin. Sydäntapahtumia, mukaan lukien kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, keuhkoedeemaa ja eteisvärinää (ks. kohta 4.8), on raportoitu, pääasiassa potilailla, joilla oli jo ennestään sydänsairaus tai sydänsairauden riskitekijöitä. Kun pomalidomidihoitoa harkitaan tälle potilasryhmälle, on noudatettava asianmukaista varovaisuutta, muun muassa seuraamalla potilaan tilaa säännöllisesti sydäntapahtumien löydösten tai oireiden havaitsemiseksi.

Tuumorilyysioireyhtymä

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

Muut primaarisyövät

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

Allergiset reaktiot ja vaikeat ihoreaktiot

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

Huimaus ja sekavuus

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

Interstitiaalinen keuhkosairaus

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

Maksan toiminnan häiriöt

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

Infektiot

Pomalidomidia yhdistelmänä deksametasonin kanssa saaneilla potilailla, joilla on aiemmin ollut hepatiitti B -virus (HBV) -infektio, on raportoitu harvinaisina tapauksina B-hepatiitin aktivoitumista uudelleen. Osa näistä tapauksista on edennyt akuutiksi maksan vajaatoiminnaksi ja johtanut pomalidomidihoidon lopettamiseen. Potilaan HBV-status pitää selvittää ennen pomalidomidihoidon aloittamista. Jos potilaan HBV-testitulokset on positiivinen, on suositeltavaa konsultoida B-hepatiitin hoitoon perehtynyttä lääkäriä. Kun pomalidomidia annetaan yhdistelmänä deksametasonin kanssa

potilaille, joilla on aiemmin ollut HBV-infektio, mukaan lukien potilaat, jotka ovat anti-HBc-positiivisia mutta HBsAg-negatiivisia, potilaan hoidossa on oltava varovainen. Näitä potilaita pitää tarkkailla huolellisesti koko hoidon ajan aktiivisen HBV-infektion oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

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

Progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian määrittämisen tulee perustua neurologiseen tutkimukseen, aivojen magneettikuvaukseen sekä JC-viruksen DNA:n analyysiin aivoselkäydinnesteestä polymeraasiketjureaktiomenetelmällä (PCR:llä) tai aivobiopsiaan JCV:n testaamiseksi. Negatiivinen tulos PCR-tutkimuksesta JC-viruksen osalta ei sulje PML:ää pois. Lisäseuranta ja -arviointi voivat olla tarpeen, jos vaihtoehtoja diagnosia ei voida vahvistaa. Jos progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa epäillään, hoito on keskeytettävä siihen saakka, kunnes PML on suljettu pois. Jos progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia diagnosoidaan, pomalidomidihoidon lopettaminen on lopetettava pysyvästi.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Briljanttimusta PN, paraoranssi ja atsorubiini (karmosiini)

Tämä lääkevalmiste sisältää seuraavia väriaineita: briljanttimusta PN, paraoranssi (vain 2 mg kova kapseli) ja atsorubiini (karmosiini), jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pomalidomidin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus pomalidomidiin

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

Deksametasoni

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ ehkäisy miehille ja naisille

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

Raskaus

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

Imetys

Ei tiedetä, erittykö pomalidomidi ihmisillä äidinmaitoon. Pomalidomidia havaittiin imettävien rottien maidossa, kun valmistetta oli annettu emolle. Pomalidomidin imetettäviin lapsiin kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisuuden vuoksi on päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö lääkehoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

- *Pomalidomidi bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä*

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

(2,9 %).

- *Pomalidomidi deksametasoniin yhdistettynä*

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

Haittavaikutuksia esiintyi tyypillisesti useammin kahden ensimmäisen pomalidomidihoitosyklin aikana verrattuna myöhempään sykliin.

Luettelo haittavaikutuksista

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

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

Taulukko 7. Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset

Yhdistelmähoito	Pomalidomidi/bortetsomibi/ deksametasoni		Pomalidomidi/ deksametasoni	
	Kaikki haittavaiku- tukset	3.–4. asteen haittavaiku- tukset	Kaikki haittavaiku- tukset	3.–4. asteen haittavaiku- tukset
Elinjärjestelmä /Suositeltava MedDRA-termi				
Infektiot				
Keuhkokuume	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	-	-
Keuhkokuume (bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot, mukaan lukien opportunistiset infektiot)	-	-	Hyvin yleinen	Yleinen
Keuhkoputkitulehdus	Hyvin yleinen	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Ylempien hengitysteiden infektio	Hyvin yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Viruksen aiheuttama ylähengitystieinfektio	Hyvin yleinen	-	-	-
Sepsis	Yleinen	Yleinen	-	-
Septinen sokki	Yleinen	Yleinen	-	-
Neutropeeninen sepsis	-	-	Yleinen	Yleinen

<i>Clostridium difficile</i> -koliitti	Yleinen	Yleinen	-	-
Pesäkekeuhkokuume	-	-	Yleinen	Yleinen
Hengitystieinfektio	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Alahengitystieinfektio	Yleinen	Yleinen	-	-
Keuhkoinfektio	Yleinen	Melko harvinainen	-	-
Influenssa	Hyvin yleinen	Yleinen	-	-
Bronkioliitti	Yleinen	Yleinen	-	-
Virtsatieinfektio	Hyvin yleinen	Yleinen	-	-
Nenänielun tulehdus	-	-	Yleinen	-
Vyöruusu	-	-	Yleinen	Melko harvinainen
B-hepatiitin aktivoituminen uudelleen	-	-	Tuntematon*	Tuntematon*
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)				
Tyvisolusyöpä	Yleinen	Melko harvinainen	-	-
Ihon tyvisolusyöpä	-	-	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ihon okasolusyöpä	-	-	Melko harvinainen	Melko harvinainen

Yhdistelmähoito	Pomalidomidi/bortetomibi/deksametasoni		Pomalidomidi/deksametasoni	
Elinluokka /Suositeltava MedDRA-termi	Kaikki haittavaikutukset	3.–4. asteen haittavaikutukset	Kaikki haittavaikutukset	3.–4. asteen haittavaikutukset
Veri ja imukudos				
Neutropenia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Trombosytopenia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Leukopenia	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Anemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kuumeinen neutropenia	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Lymfopenia	Yleinen	Yleinen	-	-
Pansytopenia	-	-	Yleinen*	Yleinen*
Immuunijärjestelmä				
Angioödeema	-	-	Yleinen*	Melko harvinainen*
Urtikaria	-	-	Yleinen*	Melko harvinainen*
Anafylaktinen reaktio	Tuntematon*	Tuntematon*	-	-

Kiinteän elinsiirteen hyljintä	Tuntematon*	-	-	-
Umpie rity s				
Hypotyreoosi	Melko harvinainen*	-	-	-
Aineenvaihdunta ja ravitse mus				
Hypokalemia	Hyvin yleinen	Yleinen	-	-
Hyperglykemia	Hyvin yleinen	Yleinen	-	-
Hypomagnesemia	Yleinen	Yleinen	-	-
Hypokalsemia	Yleinen	Yleinen	-	-
Hypofosfatemia	Yleinen	Yleinen	-	-
Hyperkalemia	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Hyperkalsemia	Yleinen	Yleinen	-	-
Hyponatremia	-	-	Yleinen	Yleinen
Heikentynyt ruokahalu	-	-	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Hyperurikemia	-	-	Yleinen*	Yleinen*
Tuumorilyysioireyhtymä	-	-	Melko harvinainen*	Melko harvinainen*
Psyykkiset häiriöt				
Unettomuus	Hyvin yleinen	Yleinen	-	-
Depressio	Yleinen	Yleinen	-	-
Sekavuustila	-	-	Yleinen	Yleinen

Yhdistelmähoito	Pomalidomidi/bortetomibi/deksametasoni		Pomalidomidi/deksametasoni	
Elinluokka /Suositeltava MedDRA-termi	Kaikki haittavaikutukset	3.–4. asteen haittavaikutukset	Kaikki haittavaikutukset	3.–4. asteen haittavaikutukset
Hermosto				
Perifeerinen sensorinen neuropatia	Hyvin yleinen	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Heitehuimaus	Hyvin yleinen	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
Vapina	Hyvin yleinen	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
Pyörtyminen	Yleinen	Yleinen	-	-
Perifeerinen sensomotorinen neuropatia	Yleinen	Yleinen	-	-
Parestesia	Yleinen	-	-	-
Makuhäiriö	Yleinen	-	-	-

Alentunut tajunnantaso	-	-	Yleinen	Yleinen
Kallonsisäinen verenvuoto	-	-	Yleinen*	Melko harvinainen*
Aivoverisuonitapahtuma	-	-	Melko harvinainen*	Melko harvinainen*
Silmät				
Kaihi	Yleinen	Yleinen	-	-
Kuulo ja tasapainoelin				
Kiertohuimaus	-	-	Yleinen	Yleinen
Sydän				
Eteisvärinä	Hyvin yleinen	Yleinen	Yleinen*	Yleinen*
Sydämen vajaatoiminta	-	-	Yleinen*	Yleinen*
Sydäninfarkti	-	-	Yleinen*	Melko harvinainen*
Verisuonisto				
Syvä laskimotromboosi	Yleinen	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
Hypotensio	Yleinen	Yleinen	-	-
Hypertensio	Yleinen	Yleinen	-	-
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				
Hengenahdistus	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Yskä	Hyvin yleinen	-	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Keuhkoembolia	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Nenäverenvuoto	-	-	Yleinen*	Melko harvinainen*
Interstitiaalinen keuhkosairaus	-	-	Yleinen*	Melko harvinainen*

Yhdistelmähoito	Pomalidomidi/bortetomibi/deksametasoni		Pomalidomidi/deksametasoni	
Elinluokka /Suositeltava MedDRA-termi	Kaikki haittavaikutukset	3.–4. asteen haittavaikutukset	Kaikki haittavaikutukset	3.–4. asteen haittavaikutukset
Ruoansulatuselimistö				
Ripuli	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Oksentelu	Hyvin yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Melko harvinainen	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Ummetus	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Vatsakipu	Hyvin yleinen	Yleinen	-	-

Ylävatsakipu	Yleinen	Melko harvinainen	-	-
Suutulehdus	Yleinen	Melko harvinainen	-	-
Suun kuivuminen	Yleinen	-	-	-
Vatsan turvotus	Yleinen	Melko harvinainen	-	-
Maha-suolikanavan verenvuoto	-	-	Yleinen	Melko harvinainen
Maksa ja sappi				
Hyperbilirubinemia	-	-	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Maksatulehdus	-	-	Melko harvinainen*	-
Iho ja ihonalainen kudos				
Ihottuma	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Kutina	-	-	Yleinen	-
Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä	-	-	Tuntematon*	Tuntematon*
Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	-	-	Tuntematon*	Tuntematon*
Stevens–Johnsonin oireyhtymä	-	-	Tuntematon*	Tuntematon*
Luusto, lihakset ja sidekudos				
Lihashaikkous	Hyvin yleinen	Yleinen	-	-
Selkäkipu	Hyvin yleinen	Yleinen	-	-
Luukipu	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin yleinen	Yleinen
Lihaskrampit	Hyvin yleinen	-	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet				
Akuutti munuaisvaurio	Yleinen	Yleinen	-	-
Krooninen munuaisvaurio	Yleinen	Yleinen	-	-
Virtsaumpi	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Munuaisten vajaatoiminta	-	-	Yleinen	Yleinen

Yhdistelmähoito	Pomalidomidi/bortetsomibi/ deksametasoni		Pomalidomidi/deksametasoni	
Elinluokka /Suositeltava MedDRA-termi	Kaikki haittavaikutukset	3.–4. asteen haittavaikutukset	Kaikki haittavaikutukset	3.–4. asteen haittavaikutukset
Sukupuolielimet ja rinnat				
Lantiokipu			Yleinen	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				
Väsytys	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Kuume	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Perifeerinen edeema	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Sydämeen liittymätön rintakipu	Yleinen	Yleinen	-	-
Turvotus	Yleinen	Yleinen	-	-
Tutkimukset				
Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Painon lasku	Yleinen	Yleinen	-	-
Vähentynyt neutrofiilimäärä	-	-	Yleinen	Yleinen
Vähentynyt veren valkosolumäärä	-	-	Yleinen	Yleinen
Vähentynyt trombosyyttimäärä	-	-	Yleinen	Yleinen
Suurentunut veren virtsahappopitoisuus	-	-	Yleinen*	Melko harvinainen*
Vammat ja myrkytykset				
Kaatuminen	Yleinen	Yleinen	-	-

* Raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä käytössä.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

Teratogeenisuus

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

Neutropenia ja trombosytopenia

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

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

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

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

Infektiot

Infektio oli yleisin ei-hematologinen toksisuus.

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

Tromboemboliset tapahtumat

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

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

Perifeerinen neuropatia

• *Pomalidomidi bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä*

Potilaita, joilla oli satunnaistamista edeltävien 14 vuorokauden aikana jatkuvaa ≥ 2 . asteen perifeeristä neuropatiaa, johon liittyi kipua, ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin. Perifeeristä neuropatiaa esiintyi 55,4 %:lla potilaista (10,8 %:lla 3. asteen ja 0,7 %:lla 4. asteen). Altistuksen mukaan korjatut esiintyvyydet olivat verrannollisia hoitoryhmien kesken.

Noin 30 %:lla potilaista, joilla esiintyi perifeeristä neuropatiaa, oli lähtötilanteen tietojen mukaan aiemmin esiintynyt neuropatiaa. Perifeerinen neuropatia johti bortetsomibihoitoon lopettamiseen noin 14,4 %:lla potilaista, pomalidomidihoidon lopettamiseen 1,8 %:lla potilaista ja deksametasonihoitoon lopettamiseen 1,8 %:lla Pom + Bor + Deks -ryhmän potilaista ja 8,9 %:lla Bor + Deks -ryhmän potilaista.

• *Pomalidomidi deksametasoniin yhdistettynä*

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

Verenvuoto

Pomalidomidin käytön yhteydessä on raportoitu verenvuotohäiriöitä, etenkin potilailla, joilla on

riskitekijöitä, kuten samanaikainen verenvuotoriskiä lisäävien lääkevalmisteiden käyttö. Verenvuototapahtumia ovat olleet mm. nenäverenvuoto, kallonsisäinen verenvuoto ja maha-suolikanavan verenvuoto.

Allergiset reaktiot ja vaikeat ihoreaktiot

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

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

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

Yliannostustapauksessa suositellaan elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Pomalidomidilla on suora myeloomakasvaimia tappava vaikutus sekä immunomodulatorista aktiivisuutta, ja se estää multipplel myelooman kasvainsolujen kasvua tukevia stroomasoluja. Pomalidomidi estää erityisesti hematopoieettisten kasvainsolujen proliferaatiota ja indusoi niiden apoptoosia. Pomalidomidi lisäksi estää lenalidomidille resistenttien multipplel myelooman solulinjojen proliferaatiota ja indusoi kasvainsolujen apoptoosia synergistisesti deksametasonin kanssa sekä lenalidomidille herkissä että lenalidomidille resistentteissä solulinjoissa. Pomalidomidi tehostaa T-solujen ja luonnollisten tappajasolujen (NK-solujen) soluvälitteistä immuniteettia ja estää monosyyttejä tuottamasta tulehdusta edistäviä sytokiineja (esim. TNF- α ja IL-6).

Pomalidomidi estää myös angiogeneesin salpaamalla endoteelisolujen migraation ja adheesion.

Pomalidomidi sitoutuu suoraan Cereblon-proteiiniin (CRBN), joka on osa deoksiribonukleinihappoa

(DNA), DNA-vaurioita sitovaa proteiinia 1 (DDB1), Cullin 4 -proteiinia (CUL4) ja Cullin 1 -proteiinin säätelijää (Roc1) sisältävää E3-ligaasikompleksia, ja se kykenee estämään CRBN:n itseubikitiinaatiota tässä kompleksissa. E3-ubikitiiniligaasit vastaavat useiden eri substraattiproteiinien polyubikitiinaatiosta, ja ne saattavat osittain selittää pomalidomidihoidon yhteydessä havaitut pleiotrooppiset soluvaikutukset.

Pomalidomidin läsnä ollessa *in vitro* substraattiproteiinit Aiolos ja Ikaros ubikitinoituvat ja sen jälkeen hajoavat, mikä johtaa suoriin sytotoksiin ja immunomodulatorisiin vaikutuksiin. Pomalidomidihoidoito *in vivo* pienensi Ikaros-proteiinin pitoisuutta relapsoitunutta ja lenalidomidille refraktorista multipplellä myeloomaa sairastavilla potilailla.

Kliininen teho ja turvallisuus

- *Pomalidomidi bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä*

Pomalidomidin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä bortetsomibin ja pieniannoksisen deksametasonin kanssa (Pom + Bor + PA deks) verrattiin bortetsomibiin ja pieniannoksiseen deksametasoniin (Bor + PA deks) vaiheen III satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa (CC-4047-MM-007) multipplellä myeloomaa sairastavilla aikuispotilailla, jotka olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa ja joiden sairaus oli edennyt viimeisimmän hoidon aikana tai sen jälkeen. Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 559 potilasta, joista 281 satunnaistettiin Pom + Bor + PA deks -ryhmään ja 278 Bor + PA deks -ryhmään. Potilaista 54 % oli miehiä, ja kaikkien osallistujien iän mediaani oli 68 vuotta (min. 27 vuotta, maks. 89 vuotta). Noin 70 % potilaista oli refraktorisia lenalidomidille (71,2 % Pom + Bor + PA deks -ryhmässä, 68,7 % Bor + PA deks -ryhmässä. Noin 40 %:lla potilaista tauti oli uusiutunut ensimmäistä kertaa, ja noin 73 % oli saanut bortetsomibia aiempaan hoitona.

Pom + Bor + PA deks -ryhmän potilaille annettiin 4 mg pomalidomidia suun kautta kunkin 21 vuorokauden pituisen syklin vuorokausina 1–14. Bortetsomibia (1,3 mg/m²/annos) annettiin kummankin hoitoryhmän potilaille kunkin 21 vuorokauden pituisen syklin vuorokausina 1, 4, 8 ja 11 hoitosykleinä 1–8 sekä kunkin 21 vuorokauden pituisen syklin vuorokausina 1 ja 8 hoitosykleinä 9 ja sen jälkeisinä hoitosykleinä. Pieniannoksista deksametasonia (20 mg/vrk [\leq 75-vuotiaille] tai 10 mg/vrk [$>$ 75-vuotiaille]) annettiin kummankin hoitoryhmän potilaille kunkin 21 vuorokauden pituisen syklin vuorokausina 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12 hoitosykleinä 1–8 sekä kunkin 21 vuorokauden pituisen syklin vuorokausina 1, 2, 8 ja 9 hoitosykleinä 9 ja sen jälkeisinä hoitosykleinä. Annoksia pienennettiin ja hoito keskeytettiin väliaikaisesti tai lopetettiin tarpeen mukaan toksisuuden hallitsemiseksi (ks. kohta 4.2).

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

Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista on esitetty taulukossa 8 (tietojen katkaisupiste: 26. lokakuuta 2017).

ITT-potilasjoukon PFS-ajan Kaplan-Meier-käyrä on esitetty kuvassa 1.

Taulukko 8. Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista

	Pom + Bor + PA deks (N = 281)	Bor + PA deks (N = 278)
Etenemisvapaa elossaoloaika (Progression Free Survival, PFS) (kuukautta)		
Ajan mediaani ^a (95 %:n luottamusväli) ^b	11,20 (9,66; 13,73)	7,10 (5,88; 8,48)
Riskitehyksien suhde (Hazard ratio, HR) ^c (95 %:n luottamusväli), p-arvo ^d	0,61 (0,49, 0,77), < 0,0001	

Kokonaisvasteosuus, n (%)	82,2 %	50,0 %
Täydellinen vaste lisäehdoin (Stringent complete response, sCR)	9 (3,2)	2 (0,7)
Täydellinen vaste (Complete response, CR)	35 (12,5)	9 (3,2)
Erittäin hyvä osittainen vaste (Very good partial response, VGPR)	104 (37,0)	40 (14,4)
Osittainen vaste (Partial response, PR)	83 (29,5)	88 (31,7)
Kerroinsuhde (Odds ratio, OR) ^c (95 %:n luottamusväli), p-arvo ^f	5,02 (3,35, 7,52), < 0,001	
Vasteen kesto (Duration of response, DoR) (kuukautta)		
Ajan mediaani ^a (95 %:n luottamusväli) ^b	13,7 (10,94; 18,10)	10,94 (8,11; 14,78)
HR ^c (95 %:n luottamusväli)	0,76 (0,56; 1,02)	

Bor = bortetsomibi; PA deks = pieniannoksinen deksametasoni; Pom = pomalidomidi.

^a Mediaani perustuu Kaplan-Meier-estimaattiin.

^b 95 %:n luottamusväli mediaanille.

^c Perustuu Coxin suhteellisten riskitehtyksiä malliin.

^d p-arvo perustuu ositettuun log-rank-testiin.

^e Kerroinsuhde Pom + Bor + PA deks : Bor + PA deks.

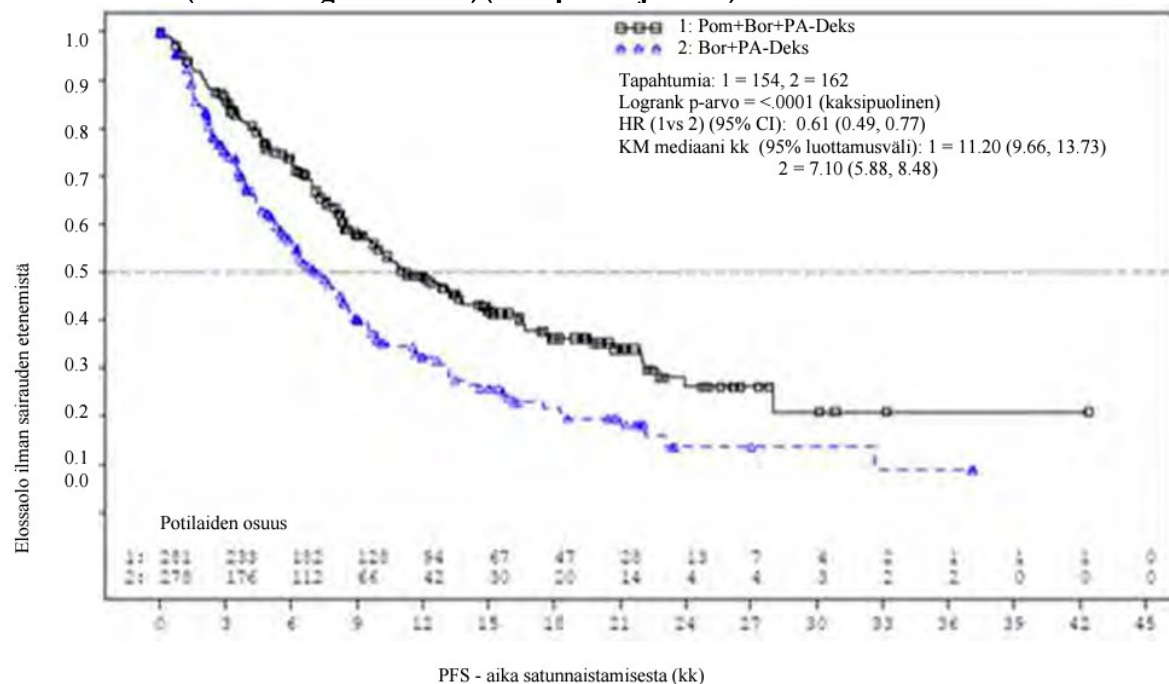
^f p-arvo perustuu iän mukaan ositettuun (<= 75 vs. > 75) CMH-testiin, aiempien myeloomahoitojen määrään (1 vs. > 1) ja beeta-2-mikroglobuliinipitoisuuteen seulonnassa (< 3,5 mg/l vs. ≥ 3,5 mg/l, ≤ 5,5 mg/l vs. > 5,5 mg/l).

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

PFS-hyöty oli suurempi potilailla, jotka olivat saaneet vain yhtä aiempaa hoitoa.

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

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



Kokonaiselossaoloaika (OS) koskevassa lopullisessa analyysissä, jonka tietojen katkaisupiste oli 13. toukokuuta 2022 (seuranta-ajan mediaani 64,5 kuukautta), Kaplan-Meierin estimaatteihin perustuva kokonaiselossaoloajan mediaani oli 35,6 kuukautta Pom + Bor + PA Deks -ryhmässä ja 31,6 kuukautta Bor + PA deks -ryhmässä (riskitehtävien suhde = 0,94, 95 %:n luottamusväli: 0,77, 1,15, kokonaistapahtumaosuus 70,0 %).

Kokonaiselossaoloaika koskevassa analyysissä ei huomioitu tutkimuslääkkeen jälkeistä lääkettä.

• *Pomalidomidi deksametasoniin yhdistettynä*

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

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

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

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

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

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

	Pom + PA deks (N = 302)	SA deks (N = 153)
Etenemisvapaa elossaolo (PFS, Progression Free Survival), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Sensuroitu, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Eteneminen/kuolema, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Etenemisvapaa elossaoloaika (viikkoa)		
Mediaani ^a	15,7	8,0
Kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli ^b	(13,0; 20,1)	(7,0; 9,0)

Riskiteheyksien suhde (Hazard ratio, HR) (Pom + PA deks : SA deks), kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli ^c	0,45 (0,35, 0,59)
Log-rank-testin kaksisuuntainen p-arvo ^d	< 0,001

Huom: IRAC = Independent Review Adjudication Committee; EA = Ei arvioitavissa.

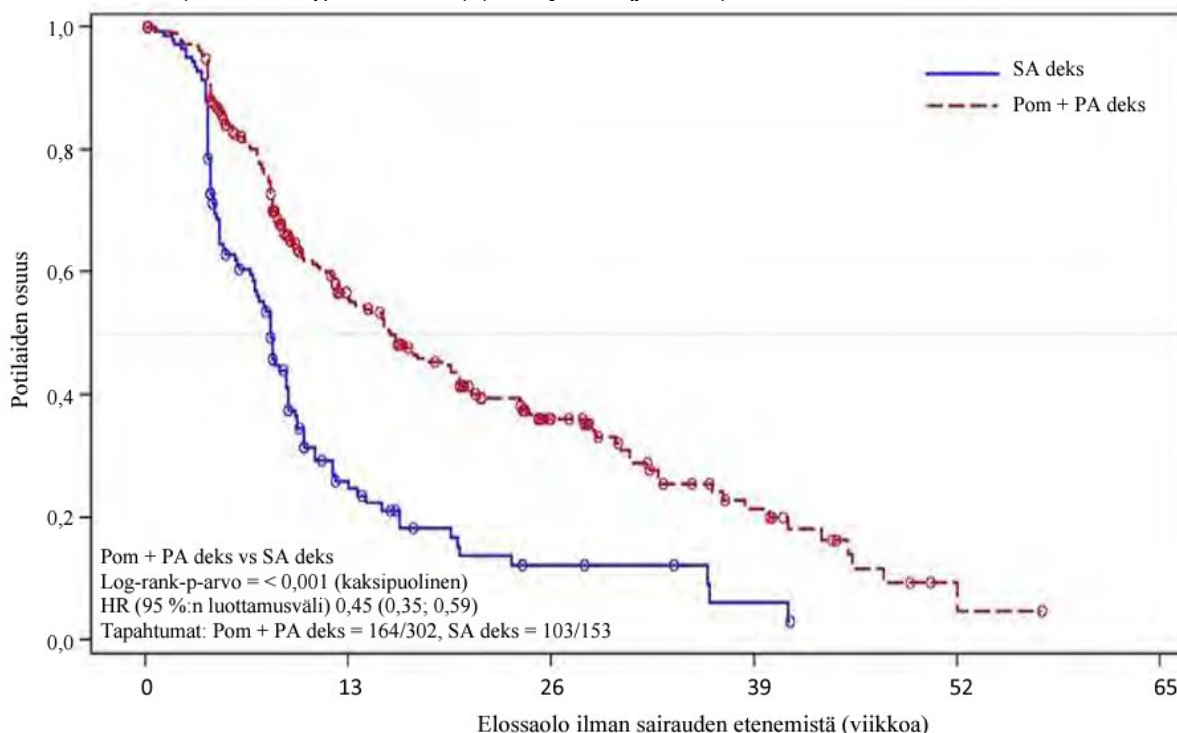
^a Mediaani perustuu Kaplan-Meier-estimaattiin.

^b 95 %:n luottamusväli etenemisvapaan elossaoloajan mediaanille.

^c Perustuu Coxin suhteellisten riskiteheyksien malliin, jossa verrataan hoitoryhmiin liittyviä riskikertoimia ositettuna iän (≤ 75 vs > 75), sairauden tyyppiin (refraktorinen sekä lenalidomidille että bortetsomibille vs ei refraktorinen kummallekaan vaikuttavalle aineelle) ja aiempien myeloomahoitojen ($= 2$ vs > 2) mukaan.

^d p-arvo perustuu ositettuun log-rank-testiin, jonka ositustekijät ovat samat kuin edellä mainitussa Cox-mallissa. Tietojen katkaisupiste: 7. syyskuuta 2012

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



Tietojen katkaisupiste: 7. syyskuuta 2012

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

ITT-potilasjoukon kokonaiselossaoloaika on esitetty yhteenvedona taulukossa 10. ITT-potilasjoukon OS-ajan Kaplan-Meier-käyrä on esitetty kuvassa 3.

Tutkimusta varten perustettu tietojenseurantatoimikunta suosittelee sekä etenemisvapaata elossaoloaikaa että kokonaiselossaoloaikaa koskevien päätetapahtumien tulosten perusteella, että tutkimusta jatketaan loppuun saakka ja että SA deks -ryhmän potilaat siirretään Pom + PA deks -ryhmään.

Taulukko 10. Kokonaiselossaoloaika: ITT-potilasjoukko

	Muuttuja	Pom + PA deks (N = 302)	SA deks (N = 153)
--	----------	----------------------------	-------------------

	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Sensuroitu	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Kuollut	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Elossaoloaika (viikkoa)	Mediaani ^a	EA	34,0
	Kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli ^b	(48,1, EA)	(23,4; 39,9)
Riskiteheyksien suhde (HazardRatio, HR) (Pom + PA deks : SA deks) [Kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli ^c]		0,53 (0,37; 0,74)	
Log-rank-testin kaksisuuntainen p-arvo ^d		< 0,001	

Huom: EA = Ei arvioitavissa.

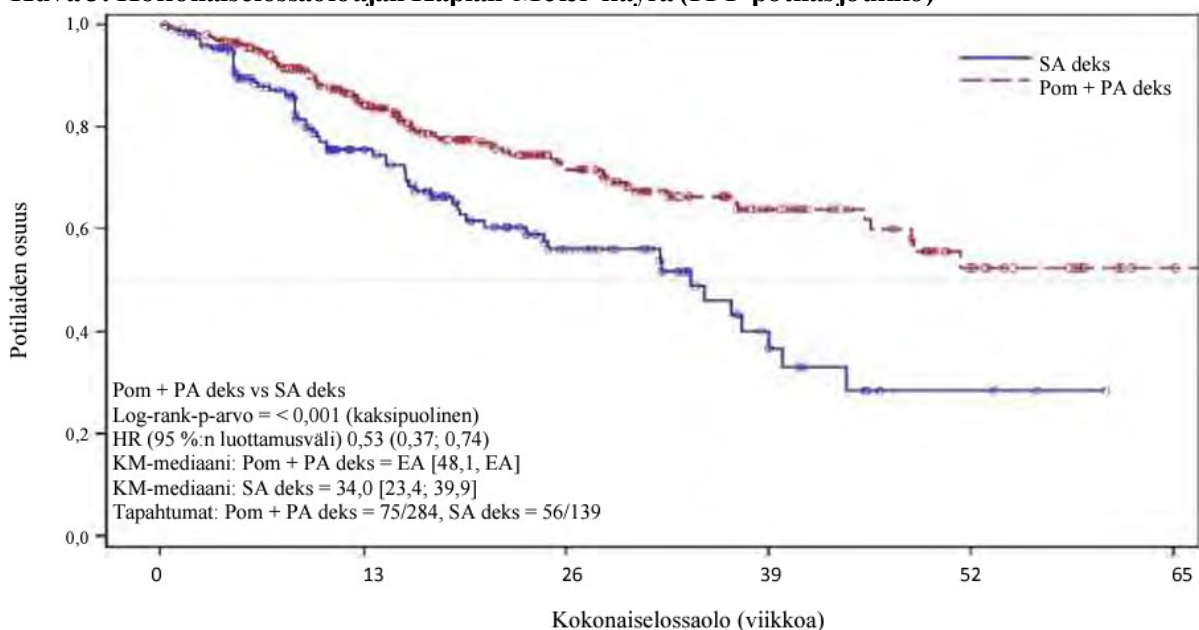
^a Mediaani perustuu Kaplan-Meier-estimaattiin.

^b 95 %:n luottamusväli kokonaiselossaoloajan mediaanille.

^c Perustuu Coxin suhteellisten riskien malliin, jossa verrataan hoitoryhmiin liittyviä riskikertoimia.

^d p-arvo perustuu osittamattomaan log-rank-testiin. Tietojen katkaisupiste: 7. syyskuuta 2012

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



Tietojen katkaisupiste: 7. syyskuuta 2012

Pediatriset potilaat

Faasin 1 yksihaarisessa, avoimessa annosmäärittelytutkimuksessa pomalidomidin suurimmaksi siedetyksi annokseksi (MTD, maximum tolerated dose) ja/tai suositelluksi faasin 2 annokseksi (RP2D) pediatrisille potilaille määriteltiin 2,6 mg/m²/vrk annettuna toistuvan 28 vrk:n syklin päivinä 1–21.

Tehoa ei osoitettu faasin 2 avoimessa rinnakkaisryhmiä käyttäneessä monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 52 pomalidomidihoidoa saanutta pediatrista potilasta, jotka olivat iältään 4–18 vuotta ja joilla oli uusiutunut tai etenevä korkean graduksen gliooma, medulloblastooma, ependymooma tai aivorungon diffuusi gliooma (DIPG), joka sijaitsi pääasiassa keskushermostossa.

Faasin 2 tutkimuksessa kaksi korkean graduksen gliooman ryhmän (N = 19) potilasta saavutti tutkimussuunnitelman määrittelemän vasteen. Toinen näistä potilaista saavutti osittaisen vasteen ja toinen saavutti pitkällä aikavälillä vakaan sairauden vasteen (SD, stable disease), minkä tuloksena objektiivisen vasteen (OR) ja pitkällä aikavälillä vakaan sairauden vasteen osuus oli 10,5 % (95 %:n lv: 1,3; 33,1). Yksi ependymoomaryhmän potilaista (N = 9) saavutti pitkällä aikavälillä vakaan sairauden vasteen, minkä tuloksena objektiivisen vasteen ja pitkällä aikavälillä vakaan sairauden vasteen osuus oli 11,1 % (95 %:n lv: 0,3; 48,2). Aivorungon diffuusio glioomaa sairastavien ryhmässä (N = 9) ja medulloblastoomaa sairastavien ryhmässä (N = 9) ei havaittu vahvistettua objektiivista vastetta tai pitkällä aikavälillä vakaan sairauden vastetta yhdelläkään arviointiin kelvanneella potilaalla. Yksikään neljästä tässä faasin 2 tutkimuksessa arvioidusta rinnakkaisryhmästä ei täyttänyt ensisijaiselle päätetapahtumalle määriteltyjä objektiivisen vasteen tai pitkällä aikavälillä vakaan sairauden vasteen osuuksia.

Pediatrisilla potilailla pomalidomidin yleinen turvallisuusprofiili vastasi tunnettua aikuispotilaiden turvallisuusprofiilia. Farmakokineettisiä parametreja arvioitiin integroidussa farmakokineettisessä analyysissä faasin 1 ja 2 tutkimuksissa, eikä niissä todettu merkitseviä eroja verrattuna aikuispotilailla havaittuihin vastaaviin parametreihin (ks. kohta 5.2).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

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

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

Eliminaatio

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

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

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

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

Populaatiofarmakokinetiikka

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

Pediatriset potilaat

Kun pomalidomidia annettiin yksi annos suun kautta lapsille ja nuorille aikuisille, joilla oli uusiutunut tai etenevä primaarinen aivokasvain, mediaani T_{max} oli 2–4 tuntia annoksen jälkeen ja vastasi geometristä keskimääräistä C_{max} -arvoa (CV-%) 74,8 ng/ml (59,4 %) annostasolla 1,9 mg/m², 79,2 ng/ml (51,7 %) annostasolla 2,6 mg/m² ja 104 ng/ml (18,3 %) annostasolla 3,4 mg/m². AUC₀₋₂₄ ja AUC_{0-inf} noudattivat samankaltaisia säännönmukaisuuksia: kahdella pienimmällä annoksella kokonaisaltistus oli noin 700–800 h·ng/ml ja suurella annoksella noin 1 200 h·ng/ml. Arvioidut puoliintumisaajat olivat noin 5–7 tuntia. Suurimmassa siedetyssä annoksessa ei havaittu selkeitä säännönmukaisuuksia iän ja steroidin käytön mukaan ositettuna.

Kaikkiaan aineisto viittaa siihen, että AUC nousi lähes verrannollisesti suhteessa pomalidomidiannoksen suurenemiseen, kun taas C_{max} -arvo nousi yleisesti ottaen vähemmän kuin verrannollisesti suhteessa annokseen.

Integroidussa faasin 1 ja 2 tutkimusten analyysissä pomalidomidin farmakokinetiikka määritettiin 70:lle uusiutunutta tai etenevää pediatria aivokasvainta sairastaville, iältään 4–20-vuotiaalle potilaalle sen jälkeen, kun heille oli annettu suun kautta annoksia, jotka vaihtelivat 1,9 mg/m²/vrk – 3,4 mg/m²/vrk. Pomalidomidin pitoisuus–aika-profiilit kuvailtiin adekvaatisti yhden tilamallin farmakokineettisellä mallilla, jossa imeytyminen ja eliminaatio noudattivat ensimmäisen asteen kinetiikkaa. Pomalidomidin farmakokinetiikka oli lineaarista ja ajasta riippumatonta ja sen vaihtelevuus oli kohtalaista. Pomalidomidin tyypillinen CL/F-arvo oli 3,94 l/h, V_c/F -arvo 43,0, K_a -arvo 1,45 h⁻¹ ja viivearvo 0,454 h. Pomalidomidin lopullisen eliminaation puoliintumisaika oli 7,33 tuntia. Kehon pinta-alaa (BSA) lukuun ottamatta yhdelläkään testatulla kovariaatilla, mukaan lukien ikä ja sukupuoli, ei ollut vaikutusta pomalidomidin farmakokinetiikkaan. Vaikka BSA:n todettiin olevan tilastollisesti merkitsevä pomalidomidin CL/F:n ja V_c/F :n kovariaatti, BSA:n vaikutusta altistuksen parametreihin ei katsottu kliinisesti olennaiseksi.

Yleisesti ottaen pomalidomidin farmakokinetiikassa ei ole merkitsevää eroa lapsi- ja aikuispotilaiden välillä.

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisten analyysien mukaan pomalidomidin farmakokineettiset parametrit eivät

muuttuneet merkittävästi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (määritelty kreatiinipuhdistuman tai arvioidun munuaisherästen suodattumisnopeuden [eGFR:n] mukaan) verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti (CrCl \geq 60 ml/minuutti). Keskimääräinen normalisoitu käyrän alla oleva altistus pomalidomidille oli 98,2 % (90 %:n luottamusväli 77,4–120,6 %) keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (eGFR välillä \geq 30 ja \leq 45 ml/minuutti/1,73 m²) verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Keskimääräinen normalisoitu käyrän alla oleva altistus pomalidomidille oli 100,2 % (90 %:n luottamusväli 79,7–127,0 %) potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, joka ei vaatinut dialyysihoitoa (CrCl < 30 tai eGFR < 30 ml/minuutti/1,73 m²) verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Keskimääräinen normalisoitu käyrän alla oleva altistus pomalidomidille kasvoi 35,8 % (90 %:n luottamusväli 7,5–70,0 %) dialyysia tarvitsevilla vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (CrCl < 30 ml/minuutti, vaatii dialyysia) verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Pomalidomidialtistuksen keskimääräinen lisääntyminen näissä munuaisten vajaatoimintaryhmissä ei ole niin merkittävää, että se edellyttäisi annoksen säätämistä.

Maksan vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen toksikologiaa koskevat tutkimukset

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

Pomalidomidia tutkittiin apinoilla enimmillään 9 kuukautta kestäneissä toistuvaa altistusta koskeneissa tutkimuksissa. Apinat osoittautuivat näissä tutkimuksissa rottia herkemiksi pomalidomidille. Apinoilla havaittu ensisijainen toksisuus liittyi hematopieettiseen/lymforetikulaariseen järjestelmään. Apinoilla tehdyssä 9 kuukauden pituisessa tutkimuksessa, jossa käytetyt annokset olivat 0,05, 0,1 ja 1 mg/kg/vrk, kuudelle annoksen 1 mg/kg/vrk saaneelle eläimelle tehtiin varhaisvaiheessa eutanasia sairastavuuden vuoksi, minkä syynä pidettiin suuren pomalidomidialtistuksen (15-kertainen altistus 4 mg:n kliiniseen annokseen verrattuna) immunosuppressiivisia vaikutuksia (stafylokokki-infektio, ääreisveren lymfosyytimäärän lasku, krooninen paksusuolitulehdus, histologinen imukudosniukkuus ja luuytimen soluvaje). Nämä immunosuppressiiviset vaikutukset johtivat neljän apinan eutanasiaan varhaisessa vaiheessa heikon terveydentilan vuoksi (vetinen uloste, ruokahaluttomuus, vähentynyt ravinnonotto ja painon lasku); näiden eläinten histopatologisessa tutkimuksessa todettiin paksusuolen krooninen tulehdus ja ohutsuolen suolinukan atrofia. Stafylokokki-infektio todettiin 4 apinalla, joista 3 sai vasteen antibioottihoitoon ja 1 kuoli ilman hoitoa. Lisäksi akuuttiin myelooiseen leukemiaan sopivat löydökset johtivat yhden apinan eutanasiaan; kliiniset havainnot ja kliininen patologia ja/tai kyseisellä eläimellä havaitut luuytimen muutokset olivat yhdenmukaisia immuunisuppression kanssa.

Hyvin vähäistä tai lievää sapenjohtimen proliferaatiota ja siihen liittyvää AFOS- ja GGT-arvojen nousua havaittiin myös annoksella 1 mg/kg/vrk. Toipuneiden eläinten tutkiminen osoitti, että kaikki hoitoon liittyvät löydökset olivat korjaantuneet 8 viikon kuluttua hoidon loppumisesta, lukuun ottamatta yhdellä annoksia 1 mg/kg/vrk saaneen ryhmän eläimistä havaittua maksansisäisten sappitiehyiden proliferaatiota. Suurin haitaton annos (NOAEL-arvo) oli 0,1 mg/kg/vrk (0,5-kertainen altistus suhteessa 4 mg:n kliiniseen annokseen).

Geenitoksisuus/karsinogeenisuus

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

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Hedelmällisyys ja varhainen alkion kehitys

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

Alkion ja sikiön kehitys

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

Tässä tutkimuksessa ei havaittu emoon kohdistuvaa toksisuutta. Siksi emon suurin haitaton annos (NOAEL) oli 1 000 mg/kg/vrk. Kehitystoksisuuden osalta NOAEL oli < 25 mg/kg/vrk (AUC_{24h} -arvo 17. tiineyspäivänä tällä pienimmällä tutkitulla annoksella oli 34 340 ng•h/ml ja altistustaso 85-kertainen suhteessa 4 mg:n kliiniseen annokseen). Annokset 10–250 mg/kg aiheuttivat kaniineille alkion ja sikiön kehitykseen liittyviä epämuodostumia. Sydämen poikkeavuuksien havaittiin lisääntyvän kaikilla annoksilla, ja ne lisääntyivät merkittävästi annoksella 250 mg/kg/vrk. Annoksilla 100 ja 250 mg/kg/vrk todettiin implantaation jälkeisten alkionmenetysten vähäistä lisääntymistä ja sikiöiden painon vähäistä laskua. Annoksella 250 mg/kg/vrk havaittiin seuraavia sikiön epämuodostumia: raajojen poikkeavuudet (koukistuneet ja/tai kiertyneet etu- ja/tai takaraajat, irrallinen tai puuttuva varvas) ja niihin liittyvät luuston epämuodostumat (luutumaton kämmenluu, varvasluun ja kämmenluun poikkeava suunta, puuttuva varvas, luutumaton varvasluu ja lyhyt, luutumaton tai taipunut säärikuu); kohtalainen aivojen sivukammion laajentuma, oikean solisvaltimon poikkeava sijainti, keuhkojen keskiloikon puuttuminen, normaalia alempi munuaisten sijainti, poikkeava maksan rakenne, epätäydellinen tai luutumaton lantio, ylimääräisten torakaalisten kylkiluiden keskimääräinen lisääntyminen ja luutuneiden nilkkaluiden keskimääräinen väheneminen. Annoksilla 100 ja 250 mg/kg/vrk havaittiin lievää emon painon nousun vähentymistä, merkityksellistä triglyseridiarvojen pientymistä ja merkityksellistä pernan absoluuttisen ja suhteellisen painon laskua. Emon NOAEL oli 10 mg/kg/vrk ja alkion/sikiön kehityksen NOAEL < 10 mg/kg/vrk (AUC_{24h} -arvo 19. tiineyspäivänä tällä pienimmällä tutkitulla annoksella oli 418 ng•h/ml, mikä vastasi suurin piirtein 4 mg:n kliinisellä annoksella saatua arvoa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Esigelatinoitu tärkkelys

Maltodekstriini

Krospovidoni

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Natriumstearyylifumaraatti

Kapselin kuori

Pomalidomide Grindeks 1 mg kapselit

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Musta rautaoksidi (E 172)

Briljanttimusta PN (E151)

Patenttisininen V (E131)

Atsorubiini (karmosiini) (E122)

Briljanttisininen FCF (E133)

Pomalidomide Grindeks 2 mg kapselit

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Paraoranssi FCF (E110)

Briljanttimusta PN (E151)

Patenttisininen V (E131)

Atsorubiini (karmosiini) (E122)

Pomalidomide Grindeks 3 mg kapselit

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Briljanttimusta PN (E151)

Patenttisininen V (E131)

Atsorubiini (karmosiini) (E122)

Briljanttisininen FCF (E133)

Erytrosiini (E127)

Pomalidomide Grindeks 4 mg kapselit

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Briljanttisininen FCF (E133)

Briljanttimusta PN (E151)

Patenttisininen V (E131)

Atsorubiini (karmosiini) (E122)

Erytrosiini (E127)

Painomuste

Sellakka (E904)

Titaanidioksidi (E171)

Natriumhydroksidi

Propyleeniglykoli (E1520)

Povidoni (E1201)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kapselit on pakattu pahvikoteloihin PVC/PCTFE/PVC/alumiiniläpipainopakkausiin, jotka sisältävät 21 kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53,
Rīga, LV-1057,
Latvia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

1 mg: 42855
2 mg: 42856
3 mg: 42857
4 mg: 42858

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.10.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pomalidomide Grindeks 1 mg hårda kapslar
Pomalidomide Grindeks 2 mg hårda kapslar
Pomalidomide Grindeks 3 mg hårda kapslar
Pomalidomide Grindeks 4 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pomalidomide Grindeks 1 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 1 mg pomalidomid.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 0,0130 mg briljantsvart PN och 0,0024 mg azorubin/karmosin.

Pomalidomide Grindeks 2 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 2 mg pomalidomid.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 0,0275 mg para-orange och 0,0164 mg briljantsvart PN, 0,0030 mg azorubin/karmosin.

Pomalidomide Grindeks 3 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 3 mg pomalidomid.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 0,0208 mg briljantsvart PN och 0,0039 mg azorubin/karmosin.

Pomalidomide Grindeks 4 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 4 mg pomalidomid.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 0,0259 mg briljantsvart PN och 0,0048 mg azorubin/karmosin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

Pomalidomide Grindeks 1 mg hårda kapslar

Storlek 4 (cirka 14 mm×5 mm), hårda gelatinkapslar med ljusgrå underdel präglad med ”P1” i vitt bläck och mörkblå ogenomskinlig överdel.

Pomalidomide Grindeks 2 mg hårda kapslar

Storlek 3 (cirka 16 mm×6 mm), hårda gelatinkapslar med orange ogenomskinlig underdel präglad med ”P2” i vitt bläck och mörkblå ogenomskinlig överdel.

Pomalidomide Grindeks 3 mg hårda kapslar

Storlek 2 (cirka 18 mm×6 mm), hårda gelatinkapslar med ljusblå underdel präglad med ”P3” i vitt bläck och mörkblå ogenomskinlig överdel.

Pomalidomide Grindeks 4 mg hårda kapslar

Storlek 1 (cirka 19 mm×7 mm), hårda gelatinkapslar med blå ogenomskinlig underdel präglad med ”P4” i vitt bläck och mörkblå ogenomskinlig överdel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pomalidomide Grindeks i kombination med bortezomid och dexametason är avsett för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en tidigare behandlingsregim inkluderande lenalidomid.

Pomalidomide Grindeks i kombination med dexametason är indicerat vid behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst två tidigare behandlingsregimer, inkluderande både lenalidomid och bortezomib, och som har uppvisat sjukdomsprogression efter den senaste behandlingen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen måste inledas och övervakas under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av multipelt myelom.

Doseringen fortsätter eller ändras på basis av kliniska och laboriemässiga fynd (se avsnitt 4.4).

Dosering

Pomalidomid i kombination med bortezomib och dexametason

Den rekommenderade startdosen för Pomalidomide Grindeks är 4 mg som tas oralt en gång dagligen på dag 1 till 14 i upprepade 21-dagars behandlingscykler.

Pomalidomid administreras i kombination med bortezomib och dexametason enligt tabell 1. Den rekommenderade startdosen för bortezomib är 1,3 mg/m² intravenöst eller subkutant en gång per dag på behandlingsdagar enligt schema i tabell 1. Den rekommenderade dosen av dexametason är 20 mg som tas oralt en gång per dag på behandlingsdagar enligt schema i tabell 1.

Behandling med pomalidomid kombinerat med bortezomib och dexametason bör ges tills sjukdomen progredierar eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

Tabell 1. Rekommenderat doseringsschema för Pomalidomide Grindeks i kombination med bortezomib och dexametason

Cykel 1-8	Dag (i 21-dagarscykel)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomid (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•			•				•			•										
Dexametason (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									

Cykel 9 och vidare	Dag (i 21-dagarscykel)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomid (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•							•													
Dexametason (20 mg)*	•	•						•	•												

*För patienter >75 år, se Särskilda populationer.

Modifiering eller avbrott av pomalidomiddos

För att påbörja en ny cykel med pomalidomid måste neutrofilantalet vara $\geq 1 \times 10^9/l$ och trombocytantalet $\geq 50 \times 10^9/l$.

Anvisningar för dosavbrott eller dosminskningar för pomalidomidrelaterade biverkningar beskrivs i

tabell 2. Dosnivåer specificeras i tabell 3 nedan:

Tabell 2. Anvisningar för modifiering av pomalidomiddos[∞]

Toxicitet	Dos modifiering
Neutropeni* ANC** <0,5 x 10 ⁹ /l eller febril neutropeni (feber ≥38,5°C och ANC <1 x 10 ⁹ /l)	Avbryt pomalidomidbehandlingen för återstående del av cykeln. Följ CBC*** varje vecka.
ANC återgår till ≥1 x 10 ⁹ /l	Återuppta pomalidomidbehandling på en dosnivå som är en nivå lägre än föregående dos.
För varje påföljande sänkning <0,5 x 10 ⁹ /l	Avbryt pomalidomidbehandlingen.
ANC återgår till ≥1 x 10 ⁹ /l	Återuppta pomalidomidbehandling på en dosnivå som är en nivå lägre än föregående dos.
Trombocytopeni Trombocytantal <25 x 10 ⁹ /l	Avbryt pomalidomidbehandlingen för återstående del av cykeln. Följ CBC*** varje vecka.
Trombocytantalet återgår till ≥50 x 10 ⁹ /l	Återuppta pomalidomidbehandling på en dosnivå som är en nivå lägre än föregående dos.
För varje påföljande sänkning <25 x 10 ⁹ /l	Avbryt pomalidomidbehandlingen.
Trombocytantalet återgår till ≥50 x 10 ⁹ /l	Återuppta pomalidomidbehandling på en dosnivå som är en nivå lägre än föregående dos.
Hudutslag Hudutslag = Grad 2-3	Upphåll eller avslutande av behandling med pomalidomid ska övervägas.
Hudutslag = Grad 4 eller blåsbildning (inklusive angioödem, anafylaktisk reaktion, exfoliativa eller bullösa utslag, eller om man misstänker Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) eller läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS))	Sätt ut läkemedlet permanent (se avsnitt 4.4).
Övriga Övriga ≥ grad 3 pomalidomidrelaterade biverkningar	Avbryt pomalidomidbehandlingen för återstående del av cykeln. Återuppta vid en dosnivå som är en nivå lägre än den föregående dosen vid nästa cykel (biverkningen måste ha läkt ut eller förbättrats till ≤ grad 2 innan doseringen startas igen).

[∞] Anvisningar för dosmodifieringar i denna tabell gäller för pomalidomid i kombination med bortezomib och dexametason och för pomalidomid i kombination med dexametason.

*Vid neutropeni bör läkaren överväga att använda tillväxtfaktorer. **ANC – *absolut neutrofilantal; ***CBC – fullständig blodstatus.

Tabell 3. Anvisningar för minskning av pomalidomiddos[∞]

Dosnivå	Oral pomalidomiddos
Startdos	4 mg
Dosnivå -1	3 mg
Dosnivå -2	2 mg
Dosnivå -3	1 mg

[∞]Anvisningar för dosminskning i denna tabell gäller för pomalidomid i kombination med bortezomib och dexametason och för pomalidomid i kombination med dexametason.

Om det uppstår biverkningar efter dosminskningar till 1 mg ska behandlingen sättas ut.

Starka CYP1A2-hämmare

Om starka hämmare av CYP1A2 (t.ex. ciprofloxacin, enoxacin och fluvoxamin) administreras samtidigt som pomalidomid ska pomalidomiddosen sänkas med 50 % (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Modifiering eller avbrott av bortezomibdos

För anvisningar för dosavbrott eller dosminskningar på grund av bortezomibrelaterade biverkningar

hänvisas läkare till produktresumén för bortezomib.

Modifiering eller avbrott av dexametasondos

Anvisningar för dosavbrott eller dosminskningar på grund av biverkningar relaterade till lågdos av dexametason ges i tabell 4 och 5 nedan. Beslut om dosavbrott eller återupptagande sker dock enligt produktresumén på läkarens ansvar.

Tabell 4. Anvisningar för modifiering av dexametasondos

Toxicitet	Dos modifiering
Dyspepsi = grad 1-2	Upprätthåll dosen och behandla med histamin-(H2) blockerare eller motsvarande. Sänk med en dosnivå om symtom kvarstår.
Dyspepsi \geq grad 3	Avbryt dosen tills symtomen är under kontroll. Lägg till H2-blockerare eller motsvarande och återuppta på en dosnivå som är en nivå lägre än föregående dos.
Ödem \geq grad 3	Använd diuretika efter behov och sänk dosen med en dosnivå.
Förvirring eller förändrad sinnestämning \geq grad 2	Avbryt dosen till symtomen försvinner. Återuppta på en dosnivå som är en nivå lägre än föregående dos.
Muskelsvaghet \geq grad 2	Avbryt dosen tills muskelsvagheten är \leq grad 1. Återuppta på en dosnivå som är en nivå lägre än föregående dos.
Hyperglykemi \geq grad 3	Sänk dosen med en dosnivå. Behandla med insulin eller orala hypoglykemiska medel efter behov.
Akut pankreatit	Avsluta dexametason i behandlingsregimen.
Övriga \geq grad 3 dexametasonrelaterade biverkningar	Stoppa dexametasondosering tills biverkningen går ner till \leq grad 2. Återuppta på en dosnivå som är en nivå lägre än föregående dos.

Om återhämtningen från toxiciteter är längre än 14 dagar ska dexametasondosen återupptas på en dosnivå som är en nivå lägre än föregående dos.

Tabell 5. Minskning av dexametasondos

Dosnivå	≤ 75 år Dos (cykel 1-8: Dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 i en 21-dagarscykel Cykel ≥ 9 : Dag 1, 2, 8, 9 i en 21-dagarscykel)	> 75 år Dos (cykel 1-8: Dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 i en 21-dagarscykel Cykel ≥ 9 : Dag 1, 2, 8, 9 i en 21-dagarscykel)
Startdos	20 mg	10 mg
Dosnivå -1	12 mg	6 mg
Dosnivå -2	8 mg	4 mg

Dexametasonbehandlingen ska sättas ut om patienten inte tolererar 8 mg om ≤ 75 år eller 4 mg om > 75 år.

I händelse av att någon komponent i behandlingsregimen sätts ut permanent sker fortsatt behandling med de återstående läkemedlen på läkarens ansvar.

Pomalidomid i kombination med dexametason

Den rekommenderade startdosen för pomalidomid är 4 mg som tas oralt en gång dagligen på dag 1 till 21 i varje 28-dagarscykel.

Den rekommenderade startdosen för dexametason är 40 mg som tas oralt en gång dagligen på dag 1, 8, 15 och 22 i varje 28-dagarscykel.

Behandling med pomalidomid i kombination med dexametason ska ges tills sjukdomsprogression eller tills oacceptabel toxicitet inträffar.

Modifiering eller avbrott av pomalidomiddos

Anvisningar för dosavbrott eller dosminskningar på grund av biverkningar relaterade till pomalidomid beskrivs i tabell 2 och 3.

Modifiering eller avbrott av dexametasondos

Anvisningar för dosmodifiering på grund av biverkningar relaterade till dexametason beskrivs i tabell 4. Anvisningar för dosminskning på grund av biverkningar relaterade till dexametason beskrivs i tabell 6 nedan. Beslut om dosavbrott eller återupptagande sker dock enligt den aktuella produktresumén på läkarens ansvar.

Tabell 6. Minskning av dexametasondos

	≤75 år	>75 år
Dosnivå	Dag 1, 8, 15 och 22 i en 28-dagarscykel	Dag 1, 8, 15 och 22 i en 28-dagarscykel
Startdos	40 mg	20 mg
Dosnivå -1	20 mg	12 mg
Dosnivå -2	10 mg	8 mg

Dexametasonbehandling ska sättas ut om patienten inte tolererar 10 mg om ≤75 år eller 8 mg om >75 år.

Särskilda populationer

Äldre

Det behövs inga dosmodifieringar för pomalidomid.

Pomalidomid i kombination med bortezomib och dexametason

För patienter >75 år är startdosen av dexametason:

- För cykel 1 till 8: 10 mg en gång dagligen på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 och 12 i varje 21-dagarscykel
- För cykel 9 och vidare: 10 mg en gång dagligen på dag 1, 2, 8 och 9 i varje 21-dagarscykel.

Pomalidomid i kombination med dexametason

För patienter >75 år är startdosen av dexametason:

- 20 mg en gång dagligen på dag 1, 8, 15 och 22 i varje 28-dagarscykel.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med totalt serumbilirubin >1,5 x ULN (övre referensnivå) uteslöts från kliniska studier. Nedsatt leverfunktion har en måttlig effekt på farmakokinetiken för pomalidomid (se avsnitt 5.2). Ingen justering av startdosen av pomalidomid krävs för patienter med nedsatt leverfunktion som definierats enligt Child-Pugh-kriterierna. Patienter med nedsatt leverfunktion ska emellertid övervakas noga avseende biverkningar. Dosen av pomalidomid ska reduceras eller sättas ut vid behov.

Nedsatt njurfunktion

Dosen av pomalidomid behöver inte modifieras till patienter med nedsatt njurfunktion. På hemodialysdagar ska patienter ta sin pomalidomiddos efter hemodialysen.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av pomalidomid för barn i åldern 0–17 år för indikationen multipelt myelom.

Utanför de godkända indikationerna har pomalidomid studerats hos barn i åldrarna 4 till 18 år med recidiverande eller progressiva hjärntumörer. Resultaten från studierna medgav dock inte slutsatsen att fördelarna med sådan användning uppväger riskerna. För närvarande tillgängliga data beskrivs i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2.

Administreringssätt

Oral användning.

Pomalidomide Grindeks hårda kapslar ska tas oralt vid samma tidpunkt varje dag. Kapslarna får inte öppnas, krossas eller tuggas (se avsnitt 6.6). Kapslarna ska sväljas hela, helst med vatten, med eller utan mat. Om patienten har glömt att ta en dos av pomalidomid den ena dagen ska han/hon ta den normala ordinerade dosen enligt schemat nästa dag. Patienter får inte justera dosen för att kompensera för glömd dos föregående dagar.

För att minska risken att kapseln går sönder eller deformeras när den tas ut ur blisterförpackningen ska man endast trycka på ena änden av kapseln.

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet.
- Fertila kvinnor, såvida inte alla villkor för det graviditetsförebyggande programmet har uppfyllts (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Manliga patienter som inte kan följa eller uppfylla de åtgärder avseende graviditetsprevention som krävs (se avsnitt 4.4).
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Teratogenicitet

Pomalidomid får inte tas under graviditet eftersom en teratogen effekt förväntas. Pomalidomid är strukturellt besläktat med talidomid. Talidomid är en aktiv substans som har teratogena effekter hos människa och som orsakar allvarliga, livshotande fosterskador. Pomalidomid befanns vara teratogent hos både råttor och kaniner när det administrerades under perioden med betydande organogenes (se avsnitt 5.3).

Villkoren i det graviditetsförebyggande programmet måste vara uppfyllda för samtliga patienter, om det inte finns tillförlitliga bevis för att patienten inte är fertil.

Kriterier för infertila kvinnor

En kvinnlig patient eller en kvinnlig partner till en manlig patient anses vara infertil om hon uppfyller minst ett av följande kriterier:

- Ålder ≥ 50 år och naturligt amenorreisk i ≥ 1 år (amenorré efter cancerbehandling eller under amning utesluter inte fertilitet)
- Prematur ovarialsvikt som har bekräftats av en specialist inom gynekologi
- Tidigare bilateral salpingooforektomi eller hysterektomi
- Genotyp XY, Turners syndrom, uterin agenesi.

Rådgivning

Pomalidomid är kontraindicerat för fertila kvinnor om inte samtliga följande villkor är uppfyllda:

- Hon förstår de förväntade riskerna för fosterskada.
- Hon förstår nödvändigheten att utan avbrott använda effektiv preventivmetod i minst 4 veckor före behandlingsstart, under hela behandlingstiden och i minst 4 veckor efter behandlingens slut.
- Även om en fertil kvinna är amenorreisk måste hon följa råden om effektiva preventivmetoder.
- Hon har förmåga att följa anvisningarna om effektiva preventivmetoder.
- Hon är informerad om och förstår de potentiella konsekvenserna av en graviditet och behovet av en snabb konsultation om det finns risk för att hon är gravid.
- Hon förstår nödvändigheten att påbörja behandlingen så snart som pomalidomid lämnats ut efter

det att ett negativt graviditetstest har utförts.

- Hon förstår behovet av och accepterar att genomgå graviditetstest minst var 4:e vecka, utom vid bekräftad tubarsterilisering.
- Hon har bekräftat att hon förstår riskerna och de nödvändiga försiktighetsåtgärderna i samband med användningen av pomalidomid.

Vid förskrivning till en fertil kvinna måste förskrivaren försäkra sig om att:

- Patienten följer villkoren i det graviditetsförebyggande programmet och att hon förstår förhållningsreglerna tillräckligt bra.
- Patienten bekräftar ovanstående villkor.

När det gäller manliga patienter som tar pomalidomid har farmakokinetiska data visat att pomalidomid förekommer i human sädesvätska under behandling. Som ett försiktighetsmått och med hänsyn till populationer med potentiellt förlängd elimineringstid, såsom nedsatt leverfunktion, måste alla manliga patienter som tar pomalidomid uppfylla följande villkor:

- Han förstår de förväntade riskerna för fosterskada vid graviditet efter samlag med en gravid eller fertil kvinna.
- Han förstår nödvändigheten av att använda kondom i samband med sexuell aktivitet med en gravid kvinna eller en kvinna i fertil ålder som inte använder ett effektivt preventivmedel. Det gäller hela behandlingstiden, under dosavbrott och 7 dagar efter dosavbrott och/eller avslutad behandling. Detta omfattar vasektomerade män som ska använda kondom i samband med sexuell aktivitet med en gravid kvinna eller en kvinna i fertil ålder, eftersom sädesvätska fortfarande kan innehålla pomalidomid, även i frånvaro av spermier.
- Han förstår att om hans kvinnliga partner blir gravid medan han tar pomalidomid eller 7 dagar efter att han har slutat ta pomalidomid, måste han omedelbart informera sin behandlande läkare, och att det rekommenderas att hans kvinnliga partner remitteras till en läkare som är specialiserad eller erfaren inom teratologi för utvärdering och rådgivning.

Preventivmetoder

Fertila kvinnor måste använda minst en effektiv preventivmetod i minst 4 veckor före behandling, under behandling och under minst 4 veckor efter behandling med pomalidomid, samt även i händelse av uppehåll i behandlingen, om inte patienten förbinder sig att idka absolut och kontinuerlig avhållsamhet och bekräftar detta månatligen. Om patienten inte redan använder en effektiv preventivmetod måste hon remitteras till lämpligt utbildad sjukvårdspersonal för preventivmedelsrådgivning så att graviditetsprevention kan inledas.

Följande kan betraktas som exempel på lämpliga preventivmetoder:

- Implantat
- Levonorgestrelfrisättande intrauterint system
- Depotformulering av medroxyprogesteronacetat
- Tubarsterilisering
- Samlag med en vasektomerad manlig partner; vasektomin måste vara bekräftad genom två negativa spermaanalyser
- Ägglossningshämmande tabletter med endast progesteron (dvs. desogestrel)

På grund av den ökade risken för venös tromboembolism hos patienter med multipelt myelom som tar pomalidomid och dexametason, rekommenderas inte kombinations-p-piller (se även avsnitt 4.5). Om patienten använder kombinations-p-piller bör hon byta till en av de effektiva metoder som förtecknas ovan. Risken för venös tromboembolism kvarstår i 4–6 veckor efter avslutad behandling med kombinations-p-piller. Effekten av kontraceptiva steroider kan försämrats vid samtidig behandling med dexametason (se avsnitt 4.5).

Implantat och levonorgestrelfrisättande intrauterina system är förknippade med en ökad risk för infektion vid tidpunkten för insättning och oregelbunden vaginal blödning. Profylaktiska antibiotika bör övervägas, särskilt för patienter med neutropeni.

Införande av kopparspiral rekommenderas inte på grund av de potentiella riskerna för infektion vid tidpunkten för insättningen och förlusten av menstruationsblod, som kan ha negativ effekt på patienter med svår neutropeni eller svår trombocytopeni.

Graviditetstest

För fertila kvinnor måste medicinskt övervakade graviditetstester med en lägsta känslighet på 25 mIE/ml utföras i enlighet med lokal praxis och enligt nedanstående anvisningar. Detta krav inkluderar fertila kvinnor som idkar absolut och kontinuerlig avhållsamhet. Graviditetstest, förskrivning och utlämning av läkemedlet ska helst ske samma dag. Utlämning av pomalidomid till fertila kvinnor ska ske inom 7 dagar från förskrivningsdagen.

Före inledning av behandling

Ett medicinskt övervakat graviditetstest måste utföras under det läkarbesök då pomalidomid förskrivs, eller inom 3 dagar före besöket hos förskrivaren, om patienten dessförinnan har använt en effektiv preventivmetod i minst 4 veckor. Testet måste säkerställa att patienten inte är gravid när hon inleder behandlingen med pomalidomid.

Uppföljning och behandlingens slut

Ett medicinskt övervakat graviditetstest måste upprepas minst var 4:e vecka samt minst 4 veckor efter avslutad behandling, förutom vid bekräftad tubarsterilisering. Dessa graviditetstester ska utföras på dagen för förskrivningsbesöket eller inom 3 dagar före besöket hos förskrivaren.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

Patienter ska instrueras att aldrig ge detta läkemedel till någon annan och att lämna tillbaka överblivna kapslar till apoteket i slutet av behandlingen.

Patienter får inte donera blod, sädesvätska eller sperma under behandlingen (inklusive under dosavbrott) och under minst 7 dagar efter det att behandlingen med pomalidomid har avslutats.

Hälso- och sjukvårdspersonal samt vårdare ska använda engångshandskar vid hantering av blisterförpackningen eller kapseln. Kvinnor som är gravida eller misstänker att de kan vara gravida ska inte hantera blisterförpackningen eller kapseln (se avsnitt 6.6).

Utbildningsmaterial och restriktioner vid förskrivning och utlämning av läkemedel

För att hjälpa patienter att undvika att foster exponeras för pomalidomid kommer innehavaren av godkännandet för försäljning att tillhandahålla utbildningsmaterial till sjukvårdspersonal för att förstärka varningarna om pomalidomids förväntade teratogenicitet, för att ge råd om preventivmetoder innan behandling sätts in och för att ge vägledning om behovet av graviditetstester. Förskrivaren måste informera patienten om den förväntade teratogena risken och de strikta åtgärderna för graviditetsprevention som specificeras i det graviditetsförebyggande programmet, samt förse patienterna med lämplig utbildningsbroschyr, patientkort och/eller motsvarande verktyg enligt överenskommelse med respektive nationell behörig myndighet. Graviditetstest, förskrivning och utlämning av läkemedlet ska helst ske samma dag. Utlämning av pomalidomid till fertila kvinnor ska ske inom 7 dagar från förskrivningsdagen och efter ett negativt graviditetstest på klinik. Recept till fertila kvinnor får gälla för behandling under högst 4 veckor i enlighet med doseringsregimerna för de godkända indikationerna (se avsnitt 4.2). Recept till alla övriga patienter får gälla för högst 12 veckor.

Hematologiska händelser

Neutropeni var den mest frekvent rapporterade hematologiska biverkningen av grad 3 eller 4 hos patienter med recidiverande/refraktärt multipelt myelom, följt av anemi och trombocytopeni. Patienter ska övervakas avseende hematologiska biverkningar, i synnerhet neutropeni. Patienter ska uppmanas att genast rapportera episoder med feber. Läkare ska observera patienter avseende tecken på blödning, inklusive näsblod, särskilt vid samtidig användning av läkemedel som har konstaterats öka risken för blödning (se avsnitt 4.8). Fullständig blodstatus ska övervakas vid baslinjen, varje vecka under de första 8 veckorna och därefter varje månad. Det kan krävas en dosmodifiering (se avsnitt 4.2). Patienter kan behöva stöd i form av blodprodukter och/eller tillväxtfaktorer.

Tromboemboliska händelser

Patienter som får pomalidomid antingen i kombination med bortezomib och dexametason eller i kombination med dexametason har utvecklat venösa tromboemboliska händelser (företrädesvis djup ventrombos och lungembolism) och arteriella tromboshändelser (hjärtinfarkt och cerebrovaskulär händelse) (se avsnitt 4.8). Patienter med kända riskfaktorer för tromboembolism – inklusive tidigare trombos – ska övervakas noga. Åtgärder ska vidtas för att försöka minimera alla modifierbara risker (t.ex. rökning, hypertoni och hyperlipidemi). Patienter och läkare rekommenderas att vara uppmärksamma på tecken och symtom på tromboembolism. Patienter ska instrueras att söka läkarvård om de utvecklar symtom som andfåddhet, bröstsmärta, svullnad i arm eller ben. Behandling med antikoagulantia (om det inte är kontraindicerat) rekommenderas, (t.ex. acetylsalicylsyra, warfarin, heparin eller klopido­gre­l), särskilt till patienter med ytterligare riskfaktorer för trombos. Ett beslut att vidta profylaktiska åtgärder ska fattas efter noggrann bedömning av den enskilda patientens bakomliggande riskfaktorer. I kliniska studier fick patienter profylaktisk acetylsalicylsyra eller alternativ antitrombosbehandling. Användningen av erytropoetiska medel medför en risk för tromboshändelser, inklusive tromboembolism. Därför ska erytropoetiska medel, liksom andra medel som kan öka risken för tromboemboliska händelser, användas med försiktighet.

Sköldkörtelrubbingar

Fall av hypotyroidism har rapporterats. Optimal kontroll av komorbida tillstånd som påverkar sköldkörtelns funktion rekommenderas innan behandlingen inleds. Baslinje- och kontinuerlig övervakning av sköldkörtelfunktionen rekommenderas.

Perifer neuropati

Patienter med pågående perifer neuropati \geq grad 2 uteslöts från kliniska studier med pomalidomid. Lämplig försiktighet ska iaktas när man överväger att behandla sådana patienter med pomalidomid.

Signifikant hjärtdysfunktion

Patienter med signifikant hjärtdysfunktion (kongestiv hjärtsvikt [NY Heart Association klass III eller IV]; myokardinfarkt inom 12 månader före studiestarten; instabil eller dåligt kontrollerad angina pectoris) exkluderades från kliniska studier med pomalidomid. Hjärthändelser, inklusive kongestiv hjärtsvikt, lungödem och förmaksflimmer (se avsnitt 4.8) har rapporterats, främst hos patienter med redan existerande hjärtsjukdom eller hjärtriskfaktorer. Lämplig försiktighet ska iaktas när man överväger att behandla sådana patienter med pomalidomid, inklusive regelbunden kontroll av tecken eller symtom på hjärthändelser.

Tumörllyssyndrom

De patienter som löper störst risk att få tumörllyssyndrom är patienter med hög tumörbörda före behandling. Dessa patienter ska övervakas noga och lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Nya primära maligniteter

Nya primära maligniteter, såsom icke-melanom hudcancer, har rapporterats hos patienter som fått pomalidomid (se avsnitt 4.8). Läkare bör noggrant utvärdera patienter före och under behandling med användning av standardcancerscreening för förekomst av andra primära maligniteter och inleda relevant behandling.

Allergiska reaktioner och svåra hudreaktioner

Angioödem, anafylaktisk reaktion och svåra hudreaktioner, inklusive SJS, TEN och DRESS, har rapporterats vid användning av pomalidomid (se avsnitt 4.8). Förskrivaren ska informera patienterna om tecken och symtom på dessa reaktioner och uppmana dem att omedelbart söka vård om sådana symtom uppstår. Behandling med pomalidomid måste avbrytas vid exfoliativa eller bullösa hudutslag eller om man misstänker SJS, TEN eller DRESS. Behandlingen ska inte återupptas efter avbrott på grund av dessa reaktioner. Patienter med tidigare allvarliga allergiska reaktioner associerade med talidomid eller lenalidomid uteslöts från kliniska studier. Sådana patienter kan löpa högre risk för överkänslighetsreaktioner och bör inte få pomalidomid. Uppehåll eller utsättande av behandling med pomalidomid ska övervägas vid hudutslag av grad 2-3. Behandling med pomalidomid måste avbrytas permanent vid angioödem och anafylaktisk reaktion.

Yrsel och förvirring

Yrsel och förvirringstillstånd har rapporterats med pomalidomid. Patienter måste undvika situationer där yrsel eller förvirring kan vara ett problem och inte ta andra läkemedel som kan orsaka yrsel eller förvirring utan att först söka medicinsk rådgivning.

Interstitiell lungsjukdom

Interstitiell lungsjukdom och relaterade händelser, inklusive fall av pneumonit, har observerats med pomalidomid. Noggrann bedömning av patienter med akut eller oförklarlig försämring av lungsymtom bör göras för att utesluta interstitiell lungsjukdom. Pomalidomid ska avbrytas under utredning av dessa symtom och om interstitiell lungsjukdom bekräftas ska lämplig behandling sättas in. Behandling med pomalidomid ska endast återupptas efter noggrann utvärdering av fördelar och risker.

Leverstörningar

Markant förhöjda nivåer av alaninaminotransferas och bilirubin har observerats hos patienter som behandlats med pomalidomid (se avsnitt 4.8). Det har också förekommit fall av hepatit som resulterade i utsättning av pomalidomid. Regelbunden kontroll av leverfunktionen rekommenderas under de första 6 månadernas behandling med pomalidomid och därefter när det är kliniskt indicerat.

Infektioner

Reaktivering av hepatit B har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som får pomalidomid i kombination med dexametason och som tidigare infekterats med hepatit B-virus (HBV). Vissa av dessa fall har utvecklats till akut leversvikt, vilket medfört utsättning av pomalidomid. Status för hepatit B-virus bör fastställas innan behandling med pomalidomid påbörjas. Patienter som testar positivt för HBV-infektion rekommenderas konsultera en läkare med erfarenhet av behandling av hepatit B. Försiktighet ska också iaktas vid användning av pomalidomid i kombination med dexametason hos patienter som tidigare infekterats med HBV, inklusive patienter som är anti-HBc-positiva men HBsAg-negativa. Dessa patienter ska övervakas noga för tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under behandlingen.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati, inklusive dödsfall, har rapporterats med pomalidomid. PML rapporterades från flera månader och upp till flera år efter påbörjad behandling med pomalidomid. Fallen har vanligen rapporterats hos patienter som samtidigt tar dexametason eller som tidigare behandlats med annan immunsuppressiv kemoterapi. Läkaren ska kontrollera patienten med jämna mellanrum och överväga PML som differentialsdiagnos hos patienter med nya eller förvärrade neurologiska symtom eller med kognitiva eller beteendemässiga tecken eller symtom. Patienten ska också rekommenderas att informera sin partner eller vårdare om behandlingen, eftersom de kan upptäcka symtom som patienten inte är medveten om.

Utredningen av PML ska baseras på neurologisk undersökning, magnetresonanstomografi av hjärnan och analys av cerebrospinalvätskan avseende DNA från JC-virus (JCV) genom polymeraskedjereaktion (PCR) eller hjärnbiopsi med test avseende JCV. Ett negativt JCV-PCR utesluter inte PML. Ytterligare uppföljning och utvärdering kan vara motiverad om ingen alternativ diagnos kan ställas.

Om PML misstänks måste fortsatt behandling skjutas upp tills PML har kunnat uteslutas. Om PML bekräftas måste pomalidomid sättas ut permanent.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

Innehåll av briljantsvart PN, para-orange och azorubin/karmosin

Detta läkemedel innehåller färgämnenäna briljantsvart PN, para-orange (endast 2 mg hård kapsel) och azorubin/karmosin, vilka kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av pomalidomid på andra läkemedel

Pomalidomid väntas inte orsaka några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner på grund av P450-isoenzymhämmning eller -induktion eller transportörhämmning när det administreras samtidigt som substrat av dessa enzymer eller transportörer. Potentialen för sådana interaktioner, inklusive den potentiella påverkan av pomalidomid på farmakokinetiken för kombinerade orala preventivmedel, har inte utvärderats kliniskt (se avsnitt 4.4, Teratogenicitet).

Effekter av andra läkemedel på pomalidomid

Pomalidomid metaboliseras delvis av CYP1A2 och CYP3A4/5. Det är även ett substrat för P-glykoprotein. Samtidig administrering av pomalidomid och den starka CYP3A4/5- och P-gp-hämmaren ketokonazol eller den starka CYP3A4/5-induceraren karbamazepin hade ingen kliniskt relevant effekt på exponeringen för pomalidomid. Samtidig administrering av den starka CYP1A2-hämmaren fluvoxamin och pomalidomid i närvaro av ketokonazol ökade medexponeringen för pomalidomid med 107 %, med ett 90-procentigt konfidensintervall [91 % till 124 %] jämfört med pomalidomid plus ketokonazol. I en andra studie för att utvärdera hur mycket enbart CYP1A2-hämmare bidrar till metabolismförändringar ökade samtidig administrering av enbart fluvoxamin tillsammans med pomalidomid medexponeringen för pomalidomid med 125 % med ett 90 %-konfidensintervall [98 % mot 157 %] jämfört med enbart pomalidomid. Om starka hämmare av CYP1A2 (t.ex. ciprofloxacin, enoxacin och fluvoxamin) administreras samtidigt med pomalidomid ska pomalidomiddosen sänkas med 50 %.

Dexametason

Samtidig administrering av flera doser på upp till 4 mg pomalidomid med 20 mg till 40 mg dexametason (en svag till måttlig inducerare av flera CYP-enzymers inklusive CYP3A) till patienter med multipelt myelom hade ingen effekt på farmakokinetiken för pomalidomid jämfört med när enbart pomalidomid administrerades.

Effekten av dexametason på warfarin är okänd. Noggrann övervakning av warfarinkoncentrationen rekommenderas under behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmetoder för män och kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmetoder. Om en kvinna som behandlas med pomalidomid skulle bli gravid måste behandlingen stoppas och patienten ska remitteras till en läkare som är specialiserad inom, eller har erfarenhet av, teratologi för bedömning och rådgivning. Om partnern till en man som tar pomalidomid skulle bli gravid rekommenderas att den kvinnliga partnern remitteras till en läkare som är specialiserad inom eller har erfarenhet av teratologi, för bedömning och rådgivning. Pomalidomid finns i human sädesvätska. Som en försiktighetsåtgärd ska alla manliga patienter som tar pomalidomid använda kondom under hela behandlingstiden, under dosavbrott och i 7 dagar efter avslutad behandling om deras partner är gravid eller fertil och inte använder en preventivmetod (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Graviditet

En teratogen effekt av pomalidomid hos människa är förväntad. Pomalidomid är kontraindicerat under graviditet och till fertila kvinnor, förutom när alla villkor för att förebygga graviditet har uppfyllts, se avsnitt 4.3 och avsnitt 4.4.

Amning

Det är okänt om pomalidomid utsöndras i bröstmjölk. Pomalidomid detekterades i mjölk från lakterande råttor efter administrering till modern. På grund av risken för biverkningar från pomalidomid hos ammade spädbarn måste ett beslut fattas om amningen ska avbrytas eller om läkemedelsbehandlingen ska avbrytas, med hänsyn till fördelarna med amning för barnet och fördelarna med behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Pomalidomid befanns ha en negativ påverkan på fertilitet och vara teratogent hos djur. Pomalidomid passerade placentan och påvisades i fosterblod efter administrering till dräktiga kaniner, se avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pomalidomid har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet, sänkt medvetandenivå, förvirring och yrsel har rapporterats vid användning av pomalidomid. Om en patient känner sig påverkad ska hon/han avstå från att köra bil, använda maskiner och utföra riskfyllda uppgifter under behandlingen med pomalidomid.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

- *Pomalidomid i kombination med bortezomib och dexametason*

De oftast rapporterade rubbningarna i blodet och lymfsystemet var neutropeni (54,0 %), trombocytopeni (39,9 %) och anemi (32,0 %). Andra frekvent rapporterade biverkningar inkluderade perifer sensorisk neuropati (48,2 %), trötthet (38,8 %), diarré (38,1 %), förstoppning (38,1 %), och perifera ödem (36,3 %). De oftast rapporterade biverkningarna av grad 3 eller 4 var rubbningar i blodet och lymfsystemet inklusive neutropeni (47,1 %), trombocytopeni (28,1 %) och anemi (15,1 %). Den oftast rapporterade allvarliga biverkningen var pneumoni (12,2 %). Övriga allvarliga biverkningar som har rapporterats inkluderade pyrexia (4,3 %), nedre luftvägsinfektion (3,6 %), lungemboli (3,2 %), förmaksflimmer (3,2 %) och akut njurskada (2,9 %).

- *Pomalidomid i kombination med dexametason*

De oftast rapporterade biverkningarna i kliniska studier har varit rubbningar i blodet och lymfsystemet, inklusive anemi (45,7 %), neutropeni (45,3 %) och trombocytopeni (27 %), allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället inklusive trötthet (28,3 %), pyrexia (21 %) och perifera ödem (13 %), samt infektioner och infestationer, inklusive pneumoni (10,7 %). Biverkningar i form av perifer neuropati har rapporterats hos 12,3 % av patienterna och venösa tromboemboliska (VTE) biverkningar har rapporterats hos 3,3 % av patienterna. De oftast rapporterade biverkningarna av grad 3 eller 4 har varit rubbningar i blodet och lymfsystemet, inklusive neutropeni (41,7 %), anemi (27 %) och trombocytopeni (20,7 %), infektioner och infestationer, inklusive pneumoni (9 %), samt allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället, inklusive trötthet (4,7 %), pyrexia (3 %) och perifera ödem (1,3 %). Den oftast rapporterade allvarliga biverkningen var pneumoni (9,3 %). Övriga allvarliga biverkningar som har rapporterats innefattade febril neutropeni (4,0 %), neutropeni (2,0 %), trombocytopeni (1,7 %) och VTE-biverkningar (1,7 %).

Biverkningar tenderade att uppkomma mer frekvent inom de första 2 behandlingscyklerna med pomalidomid.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna som observerades hos patienter som behandlades med pomalidomid i kombination med bortezomib och dexametason, pomalidomid i kombination med dexametason och efter godkännande för försäljning anges nedan i tabell 7 per organsystem (SOC) och frekvens för alla biverkningar (ADR) och för biverkningar av grad 3 eller 4.

Frekvenserna definieras enligt gällande riktlinjer som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, till $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 7 Biverkningar rapporterade i kliniska prövningar och efter marknadsföring

Behandlingskombination Före dragen term	Pomalidomid/bortezomib/dexametason		Pomalidomid/dexametason	
	Alla biverkningar	Grad 3-4 Biverkningar	Alla biverkningar	Grad 3-4 Biverkningar
Infektioner och infestationer				
Pneumoni	Mycket vanliga	Mycket vanliga	-	-
Pneumoni (bakterie-, virus- och svampinfektioner, inklusive opportunistiska infektioner)	-	-	Mycket vanliga	Vanliga
Bronkit	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Övre luftvägsinfektion	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Viral övre luftvägsinfektion	Mycket vanliga	-	-	-
Sepsis	Vanliga	Vanliga	-	-
Septisk chock	Vanliga	Vanliga	-	-
Neutropen sepsis	-	-	Vanliga	Vanliga
<i>Clostridium difficile</i> -kolit	Vanliga	Vanliga	-	-
Bronkopneumoni	-	-	Vanliga	Vanliga
Luftvägsinfektion	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Nedre luftvägsinfektion	Vanliga	Vanliga	-	-
Lunginfektion	Vanliga	Mindre vanliga	-	-
Influensa	Mycket vanliga	Vanliga	-	-
Bronkiolit	Vanliga	Vanliga	-	-
Urinvägsinfektion	Mycket vanliga	Vanliga	-	-
Nasofaryngit	-	-	Vanliga	-
Herpes zoster	-	-	Vanliga	Mindre vanliga
Reaktivering av hepatit B	-	-	Ingen känd frekvens*	Ingen känd frekvens*
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)				
Basalcellscancer	Vanliga	Mindre vanliga	-	-
Basalcellscancer i huden	-	-	Mindre vanliga	Mindre vanliga

Skivepitelscancer i huden	-	-	Mindre vanliga	Mindre vanliga
---------------------------	---	---	----------------	----------------

Behandlingskombination	Pomalidomid/bortezomib/dexametason		Pomalidomid/dexametason	
Organsystem Föredragens term	Alla biverkningar	Grad 3-4 Biverkningar	Alla biverkningar	Grad 3-4 Biverkningar
Blodet och lymfsystemet				
Neutropeni	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Trombocytopeni	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Leukopeni	Mycket vanliga	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Anemi	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Febril neutropeni	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Lymfopeni	Vanliga	Vanliga	-	-
Pancytopeni	-	-	Vanliga*	Vanliga*
Immunsystemet				
Angioödem	-	-	Vanliga*	Mindre vanliga*
Urtikaria	-	-	Vanliga*	Mindre vanliga
Anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens*	Ingen känd frekvens*	-	-
Avstötning av transplanterade organ	Ingen känd frekvens*	-	-	-
Endokrina systemet				
Hypotyreos	Mindre vanliga*	-	-	-
Metabolism och nutrition				
Hypokalemi	Mycket vanliga	Vanliga	-	-
Hyperglykemi	Mycket vanliga	Vanliga	-	-
Hypomagnesemi	Vanliga	Vanliga	-	-
Hypokalcemi	Vanliga	Vanliga	-	-
Hypofosfatemi	Vanliga	Vanliga	-	-
Hyperkalemi	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Hyperkalcemi	Vanliga	Vanliga	-	-
Hyponatremi	-	-	Vanliga	Vanliga
Minskad aptit	-	-	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Hyperurikemi	-	-	Vanliga*	Vanliga*
Tumörlyssyndrom	-	-	Mindre vanliga*	Mindre vanliga*
Psykiska störningar				
Insomnia	Mycket vanliga	Vanliga	-	-
Depression	Vanliga	Vanliga	-	-
Förvirringstillstånd	-	-	Vanliga	Vanliga

Behandlingskombination	Pomalidomid/bortezomib/dexametason		Pomalidomid/dexametason	
	Alla biverkningar	Grad 3-4 Biverkningar	Alla biverkningar	Grad 3-4 Biverkningar
Centrala och perifera nervsystemet				
Perifer sensorisk neuropati	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Yrsel	Mycket vanliga	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Tremor	Mycket vanliga	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Synkope	Vanliga	Vanliga	-	-
Perifer sensorimotorisk neuropati	Vanliga	Vanliga	-	-
Parestesi	Vanliga	-	-	-
Dysgeusi (smakrubbing)	Vanliga	-	-	-
Medvetandesänkning	-	-	Vanliga	Vanliga
Intrakraniell blödning	-	-	Vanliga*	Mindre vanliga
Cerebrovaskulär händelse	-	-	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Ögon				
Katarakt	Vanliga	Vanliga	-	-
Öron och balansorgan				
Vertigo	-	-	Vanliga	Vanliga
Hjärtat				
Förmaksflimmer	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga*	Vanliga*
Hjärtsvikt	-	-	Vanliga*	Vanliga*
Hjärtinfarkt	-	-	Vanliga*	Mindre vanliga
Blodkärl				
Djup ventrombos	Vanliga	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Hypotension	Vanliga	Vanliga	-	-
Hypertension	Vanliga	Vanliga	-	-
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
Dyspné	Mycket vanliga	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Hosta	Mycket vanliga	-	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Lungemboli	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Epistaxis	-	-	Vanliga*	Mindre vanliga*
Interstitiell lungsjukdom	-	-	Vanliga*	Mindre vanliga*

Behandlingskombination	Pomalidomid/bortezomib/dexametason		Pomalidomid/dexametason	
Organsystem Föredragens term	Alla biverkningar	Grad 3-4 Biverkningar	Alla biverkningar	Grad 3-4 Biverkningar
Magtarmkanalen				
Diarré	Mycket vanliga	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Kräkning	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Illamående	Mycket vanliga	Mindre vanliga	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Förstoppning	Mycket vanliga	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Buksmärta	Mycket vanliga	Vanliga	-	-
Smärta i övre delen av buken	Vanliga	Mindre vanliga	-	-
Stomatit	Vanliga	Mindre vanliga	-	-
Muntorrhet	Vanliga	-	-	-
Utspänd buk	Vanliga	Mindre vanliga	-	-
Gastrointestinal blödning	-	-	Vanliga	Mindre vanliga
Lever och gallvägar				
Hyperbilirubinemi	-	-	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Hepatit	-	-	Mindre vanliga*	-
Hud och subkutan vävnad				
Hudutslag	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Klåda	-	-	Vanliga	-
Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom	-	-	Ingen känd frekvens*	Ingen känd frekvens*
Toxisk epidermal nekrolys	-	-	Ingen känd frekvens*	Ingen känd frekvens*
Stevens-Johnsons syndrom	-	-	Ingen känd frekvens*	Ingen känd frekvens*
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
Muskelsvaghet	Mycket vanliga	Vanliga	-	-
Ryggsmärta	Mycket vanliga	Vanliga	-	-
Skelettsmärta	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Muskelkramper	Mycket vanliga	-	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar				
Akut njurskada	Vanliga	Vanliga	-	-
Kronisk njurskada	Vanliga	Vanliga	-	-
Urinretention	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Njursvikt	-	-	Vanliga	Vanliga

Behandlingskombination	Pomalidomid/bortezomib/dexametason		Pomalidomid/dexametason	
Organsystem Föredragen term	Alla biverkningar	Grad 3-4 Biverkningar	Alla biverkningar	Grad 3-4 Biverkningar
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				
Bäckensmärtor			Vanliga	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället				
Trötthet	Mycket vanliga	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Pyrexia	Mycket vanliga	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Perifera ödem	Mycket vanliga	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Icke hjärtrelaterad bröstsmärta	Vanliga	Vanliga	-	-
Ödem	Vanliga	Vanliga	-	-
Undersökningar				
Förhöjt alaninaminotransferas	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Viktnedgång	Vanliga	Vanliga	-	-
Minskat antal neutrofiler	-	-	Vanliga	Vanliga
Minskat antal vita blodceller	-	-	Vanliga	Vanliga
Minskat antal blodplättar	-	-	Vanliga	Vanliga
Förhöjd blodnivå av urinsyra	-	-	Vanliga*	Mindre vanliga*
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer				
Fall	Vanliga	Vanliga	-	-

* Rapporterade efter godkännande försäljning.

Beskrivning av särskilda biverkningar

Frekvenserna i det här avsnittet kommer från kliniska studier av patienter behandlade med pomalidomid i kombination med antingen bortezomib och dexametason (Pom+Btz+Dex) eller med dexametason (Pom+Dex).

Teratogenicitet

Pomalidomid är strukturellt besläktat med talidomid. Talidomid är en substans som har en känd, aktiv teratogen effekt hos människa och som orsakar allvarliga, livshotande fosterskador. Pomalidomid befanns vara teratogent hos både råttor och kaniner när det administrerades under perioden med betydande organogenes (se avsnitt 4.6 och 5.3). Om pomalidomid tas under graviditet förväntas en teratogen effekt av pomalidomid hos människa (se avsnitt 4.4).

Neutropeni och trombocytopeni

Neutropeni förekom hos upp till 54,0 % (Pom+Btz+Dex) av patienterna (47,1 % (Pom+Btz+Dex) grad 3 eller 4). Neutropeni ledde till att pomalidomid sattes ut hos 0,7 % av patienterna och var sällan allvarlig.

Febril neutropeni (FN) rapporterades hos 3,2 % av (Pom+Btz+Dex)-patienterna och hos 6,7 % av (Pom+Dex)-patienterna och var allvarlig hos 1,8 % av (Pom+Btz+Dex)-patienterna och 4,0 % av (Pom+Dex)-patienterna (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Trombocytopeni uppkom hos 39,9 % av (Pom+Btz+Dex)-patienterna och 27,0 % av (Pom+Dex)-patienterna. Trombocytopenin var av grad 3 eller 4 hos 28,1 % av (Pom+Btz+Dex)-patienterna och 20,7 % av (Pom+Dex)-patienterna, ledde till att pomalidomid sattes ut hos 0,7 % av (Pom+Btz+Dex)-patienterna och 0,7 % av (Pom+Dex)-patienterna och var allvarlig hos 0,7 % av (Pom+Btz+Dex)-patienterna och 1,7 % av (Pom+Dex)-patienterna (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Neutropeni och trombocytopeni tenderade att förekomma oftare under de första 2 behandlingscyklerna med pomalidomid i kombination antingen med bortezomib och dexametason eller med dexametason.

Infektion

Infektion var den vanligaste icke-hematologiska biverkningen.

Infektion uppkom hos 83,1% av (Pom+Btz+Dex)-patienterna och hos 55,0% av (Pom+Dex)-patienterna (34,9 % (Pom+Btz+Dex) och 24,0 % (Pom+Dex) grad 3 eller 4). Övre luftvägsinfektion och pneumoni var de infektioner som förekom mest frekvent. Dödliga infektioner (grad 5) förekom hos 4,0 % av (Pom+Btz+Dex)-patienterna och 2,7 % av (Pom+Dex)-patienterna. Infektioner ledde till att pomalidomid sattes ut hos 3,6 % av (Pom+Btz+Dex)-patienterna och 2,0 % av (Pom+Dex)-patienterna.

Tromboemboliska händelser

Profylax med acetylsalicylsyra (och andra antikoagulantia till högriskpatienter) var obligatoriskt för alla patienter i kliniska studier. Behandling med antikoagulantia (såvida den inte är kontraindicerad) rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Venösa tromboemboliska (VTE) händelser uppkom hos 12,2 % av (Pom+Btz+Dex)-patienterna och 3,3 % av (Pom+Dex)-patienterna (5,8 % (Pom+Btz+Dex) och 1,3 % (Pom+Dex) grad 3 eller 4). VTE rapporterades som allvarliga hos 4,7 % av (Pom+Btz+Dex)-patienterna och 1,7 % av (Pom+Dex)-patienterna. Inga dödsfall rapporterades och VTE associerades med utsättning av pomalidomid hos upp till 2,2 % av (Pom+Btz+Dex)-patienterna.

Perifer neuropati

- *Pomalidomid i kombination med bortezomib och dexametason*

Patienter med pågående perifer neuropati \geq grad 2 med smärta inom 14 dagar före randomiseringen uteslöts från kliniska prövningar. Perifer neuropati uppkom hos 55,4 % av patienterna (10,8 % grad 3; 0,7 % grad 4). Exponeringsjusterade värden var jämförbara mellan behandlingsarmarna.

Ungefär 30 % av patienterna som upplevde perifer neuropati hade en historik av neuropati vid baslinjen. Perifer neuropati ledde till utsättande av bortezomib hos ungefär 14,4 % av patienterna, pomalidomid hos 1,8 % och dexametason hos 1,8 % av patienterna i Pom+Btz+Dex-armen och 8,9 % av patienterna i Btz+Dex-armen.

- *Pomalidomid i kombination med dexametason*

Patienter med pågående perifer neuropati \geq grad 2 exkluderades från kliniska studier. Perifer neuropati uppkom hos 12,3 % (1,0 % grad 3 eller 4). Inga reaktioner i form av perifer neuropati rapporterades som allvarliga och perifer neuropati ledde till utsättande av behandling hos 0,3 % av patienterna (se avsnitt 4.4).

Blödning

Blödningsrubbnings har rapporterats i samband med behandling med pomalidomid, särskilt hos patienter med riskfaktorer såsom samtidig behandling med läkemedel som ökar blödningskänsligheten. Blödningshändelser har omfattat näsblod, intrakraniell blödning och magtarmblödning.

Allergiska reaktioner och svåra hudreaktioner

Angioödem, anafylaktisk reaktion och svåra hudreaktioner, inklusive SJS, TEN och DRESS, har rapporterats vid användning av pomalidomid. Patienter som tidigare uppvisat allvarliga hudutslag i samband med behandling med lenalidomid eller talidomid ska inte få pomalidomid (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Biverkningarna som rapporterats hos barn (4 till 18 år) med recidiverande eller progressiva hjärntumörer överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för pomalidomid hos vuxna patienter (se avsnitt 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Så höga doser av pomalidomid som 50 mg som en engångsdos till friska försökspersoner har studerats utan att allvarliga biverkningar relaterade till överdosering rapporterats. Doser så höga som 10 mg en gång dagligen som flergångsdoser till patienter med multipelt myelom har studerats utan att allvarliga biverkningar relaterade till överdosering rapporterats. Den dosbegränsande toxiciteten var benmärgssuppression. I studier har pomalidomid visat sig avlägsnas av hemodialys.

Vid överdosering rekommenderas stödjande behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, Övriga immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AX06

Verkningsmekanism

Pomalidomid har direkt anti-myelomtumdödande aktivitet, immunmodulerande aktiviteter samt hämmar stromalt cellstöd för tillväxt av tumörceller vid multipelt myelom. Närmare bestämt hämmar pomalidomid proliferationen och inducerar apoptos av hematopoetiska tumörceller. Dessutom hämmar pomalidomid proliferationen av lenalidomidresistenta cellinjer vid multipelt myelom och samverkar med dexametason i både lenalidomidkänsliga och lenalidomidresistenta cellinjer för att inducera tumörcellsapoptos. Pomalidomid förstärker T- och mördarcells (NK)-medierad immunitet och hämmar produktionen av proinflammatoriska cytokiner (t.ex. TNF- α och IL-6) via monocytter. Pomalidomid hämmar dessutom angiogenes genom att blockera migrationen och adhesionen av endotelceller.

Pomalidomid binder direkt till proteinet cereblon (CRBN), vilket är del av ett E3-ligaskomplex som innefattar deoxiribonukleinsyra (DNA)-damage binding protein 1 (DDB1), cullin 4 (CUL4) och regulator av cullins 1 (Roc1), och kan hämma auto-ubikvitineringen av CRBN inom komplexet. E3-ubikvitinligaser är ansvariga för polyubikvitineringen av ett antal olika substratproteiner och kan delvis förklara de pleiotropiska cellulära effekter som observerats vid pomalidomidbehandling.

I närvaro av pomalidomid *in vitro* leder ubikvitinering av substratproteinerna Aiolos och Ikaros till påföljande nedbrytning av desamma, vilket leder till direkta cytotoxiska och immunmodulerande effekter. *In vivo* ledde pomalidomidbehandling till sänkning av Ikaros-nivåerna hos patienter med lenalidomid-refraktärt recidiverande multipelt myelom.

Klinisk effekt och säkerhet

- *Pomalidomid i kombination med bortezomib och dexametason*

Pomalidomids effekt och säkerhet i kombination med bortezomib och lågdosdexametason (Pom+Btz+LD-Dex) jämfördes med bortezomib och lågdosdexametason (Btz+LD-Dex) i en fas III multicenter, randomiserad, öppen studie (CC-4047-MM-007) hos tidigare behandlade vuxna patienter med multipelt myelom, vilka hade fått minst en tidigare behandling, inklusive lenalidomid och uppvisat

sjukdomsprogression under eller efter den senaste behandlingen. Totalt 559 patienter rekryterades och randomiserades till studien: 281 till Pom+Btz+LD-Dex-armen och 278 till Btz+LD-Dex-armen. 54 % av patienterna var män och medianåldern för den totala populationen var 68 år (min, max: 27, 89 år). Ungefär 70 % av patienterna var refraktära mot lenalidomid (71,2 % i Pom+Btz+LD-Dex, 68,7 % i Btz+LD-Dex). Ungefär 40 % av patienterna var i sitt första recidiv och ungefär 73 % av patienterna hade fått bortezomib i tidigare behandling.

Patienterna i Pom+Btz+LD-Dex-armen gavs 4 mg pomalidomid oralt på dag 1 till 14 i varje 21-dagarscykel. Bortezomib (1,3 mg/m²/dos) gavs till patienter i båda studiearmarna på dag 1, 4, 8 och 11 i en 21-dagarscykel i cykel 1-8; och på dag 1 och 8 i en 21-dagarscykel i cykel 9 och vidare. Lågdosdexametason (20 mg/dag [≤ 75 år] eller 10 mg/dag [> 75 år]) gavs till patienter i båda studiearmarna på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 och 12 i en 21-dagarscykel i cykel 1-8 och på dag 1, 2, 8 och 9 i varje påföljande 21-dagarscykel från cykel 9 och vidare. Doserna minskades och behandlingen avbröts tillfälligt eller permanent vid behov för att hantera toxicitet (se avsnitt 4.2).

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS) enligt kriterier från IMWG (International Myeloma Working Group), vilket bedömdes av IRAC (Independent Review Adjudication Committee) med användning av ITT-populationen (intention to treat). Efter en medianuppföljningstid på 15,9 månader var mediantiden för PFS 11,20 månader (95 % KI: 9,66, 13,73) i Pom+Btz+LD-Dex-armen. I Btz+LD-Dex-armen var mediantiden för PFS 7,1 månader (95 % KI: 5,88, 8,48).

Sammanfattning av övergripande effektivitetsdata presenteras i tabell 8 med brytdatum 26 oktober 2017.

Kaplan-Meier-kurva för PFS för ITT-populationen tillhandahålls i figur 1.

Tabell 8. Sammanfattning av övergripande effektivitetsdata

	Pom+Btz+LD-Dex (N = 281)	Btz+LD-Dex (N = 278)
PFS (månader)		
Mediantid ^a (95 % KI) ^b	11,20 (9,66, 13,73)	7,10 (5,88, 8,48)
HR ^c (95 % KI), p-värde ^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 % KI) ^e , p-värde ^f	5,02 (3,35, 7,52), <0,001	
DoR (månader)		
Mediantid ^a (95 % KI) ^b	13,7 (10,94, 18,10)	10,94 (8,11, 14,78)
HR ^c (95 % KI)	0,76 (0,56, 1,02)	

Btz = bortezomib; KI = Konfidensintervall; CR = Komplet respons (Complete response); DoR = Varaktighet av respons (Duration of response); HR = Riskkvot (Hazard Ratio);

LD-Dex = lågdos dexametason; OR = Odds ratio; ORR = Total svarsfrekvens (Overall response rate); PFS = Progressionsfri överlevnad; POM = pomalidomid; PR = Partiell respons; sCR = Stringent komplett respons VGPR = Mycket god partiell respons.

^a Medianen baseras på Kaplan-Meier-beräkning.

^b 95 % KI kring medianen.

^c Baserat på Cox proportionella riskmodell.

^d P-värdet baseras på ett stratifierat log-rank-test.

^e Odds ratio är för Pom+Btz+LD-Dex:Btz+LD-Dex.

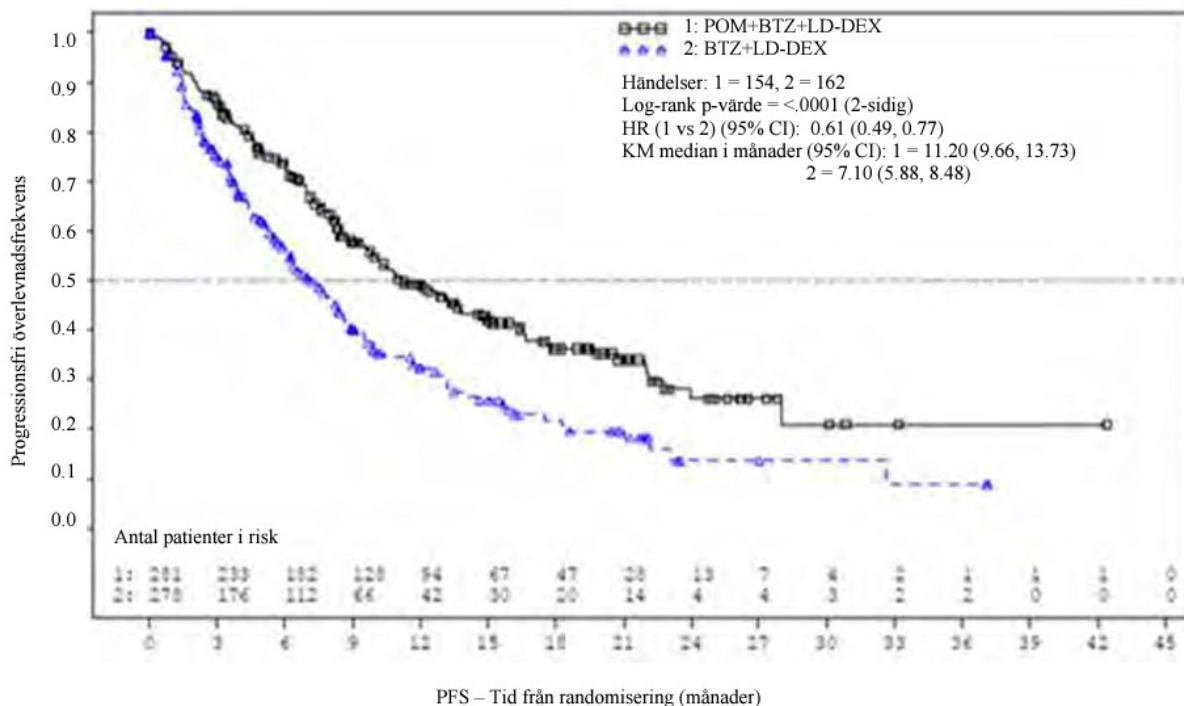
^f P-värdet är baserat på ett CMH-test, stratifierat enligt ålder (≤ 75 kontra > 75), tidigare antal antimyelombehandlingar (1 kontra > 1) och Beta-2-mikroglobulin vid screening ($< 3,5$ mg/l kontra $\geq 3,5$ mg/l, $\leq 5,5$ mg/l kontra $> 5,5$ mg/l).

Median för behandlingstid var 8,8 månader (12 behandlingscykler) i Pom+Btz+LD-Dex-armen och 4,9 månader (7 behandlingscykler) i Btz+LD-Dex-armen.

Fördelen i PFS var mer uttalad hos de patienter som erhållit enbart en tidigare behandlingslinje.

Hos patienter som erhållit 1 tidigare antimyelomlinje var medianvärdet för PFS-tid 20,73 månader (95 % KI: 15,11, 27,99) i Pom+Btz+LD-Dex-armen och 11,63 månader (95 % KI: 7,52, 15,74) i Btz+LD-Dex-armen. En riskreduktion på 46 % observerades med Pom+Btz+LD-Dex-behandlingen (HR = 0,54, 95 % KI: 0,36, 0,82).

Figur 1. Progressionsfri överlevnad baserad på IRAC-granskning av svar enligt IMWG-kriterier (stratifierat log-rank-test) (ITT-population)



Databrytpunkt: 26 okt 2017

Slutlig analys av total överlevnad (OS) med brytdatum 13 maj 2022 (median uppföljningsperiod på 64,5 månader). Mediantiden för OS beräknad med Kaplan-Meier-metoden var 35,6 månader för Pom+Btz+LD-Dex-armen och 31,6 månader för Btz+LD-Dex-armen; HR=0,94, 95 % KI: -0,77, 1,15, med en total händelsefrekvens (event rate) på 70,0 %. Analysen för total överlevnad var inte justerad med hänsyn till efterföljande behandlingar.

- *Pomalidomid i kombination med dexametason*

Pomalidomids effekt och säkerhet i kombination med dexametason utvärderades i en öppen, randomiserad, fas III-multicenterstudie (CC-4047-MM-003) där behandling med pomalidomid plus dexametason i låg dos (Pom+LD-Dex) jämfördes med enbart dexametason i hög dos (HD-Dex) hos tidigare behandlade vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, vilka hade fått minst två tidigare behandlingar, inklusive både lenalidomid och bortezomib, och hade uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen. Totalt 455 patienter rekryterades till studien: 302 till Pom+LD-Dex-armen och 153 till HD-Dex-armen. De flesta patienterna var män (59 %) och vita (79 %). Medianåldern för den totala populationen var 64 år (min, max: 35, 87 år).

Patienter i Pom+LD-Dex-armen gavs 4 mg pomalidomid oralt på dag 1 till 21 i varje 28-dagarscykel. LD-Dex (40 mg) gavs en gång dagligen på dag 1, 8, 15 och 22 i en 28-dagarscykel. För HD-Dex-armen gavs dexametason (40 mg) en gång dagligen på dag 1 till och med 4, 9 och med 12 och 17 till och med 20 i en 28-dagarscykel. Patienter >75 år startade behandlingen med 20 mg dexametason. Behandlingen fortsatte tills patienterna fick sjukdomsprogression.

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt kriterier från IMWG (International Myeloma Working Group). För ITT-populationen (intention to treat) var mediantiden för PFS enligt granskningen av IRAC (Independent Review Adjudication Committee) baserad på IMWG-kriterier 15,7 veckor (95 % KI: 13,0; 20,1) i Pom+LD-Dex-armen. Den beräknade 26-veckors händelsefria överlevnadsfrekvensen var 35,99 % (\pm 3,46 %). I HD-Dex-armen var mediantiden för PFS 8,0 veckor

(95 % KI: 7,0; 9,0). Den beräknade 26-veckors händelsefria överlevnadsfrekvensen var 12,15 % (\pm 3,63 %).

Progressionsfri överlevnad (PFS) utvärderades i flera relevanta delgrupper: kön, etnisk tillhörighet, ECOG-funktionsstatus, stratifieringsfaktorer (ålder, sjukdomspopulation, tidigare anti-myelombehandlingar [2, >2]), selekterade parametrar för prognostisk signifikans (beta-2-mikroglobulinnivå vid baslinjen, albuminnivåer vid baslinjen, nedsatt njurfunktion vid baslinjen och cytogenetisk risk), samt exponering och refraktäritet för tidigare anti-myelombehandlingar. Oavsett vilken delgrupp som utvärderades var PFS i allmänhet förenlig med den som observerades i ITT-populationen för båda behandlingsgrupperna.

Progressionsfri överlevnad (PFS) sammanfattas i tabell 9 för ITT-populationen. Kaplan-Meier-kurva för PFS för ITT-populationen tillhandahålls i figur 2.

Tabell 9. Progressionsfri överlevnadstid enligt IRAC-granskning baserat på IMWG-kriterier (stratifierat log rank-test) (ITT-population)

	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
Progressionsfri överlevnad (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Granskade, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Progredierade/avlidna, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Progressionsfri överlevnadstid (veckor)		
Median ^a	15,7	8,0
Tvåsidigt 95 % KI ^b	[13,0, 20,1]	[7,0, 9,0]
Ris kvot (Pom+LD-Dex:HD-Dex) 2-sidigt 95 % KI ^c	0,45 [0,35, 0,59]	
Log-rank-test tvåsidigt P-värde ^d	<0,001	

Obs: KI= konfidensintervall; IRAC=Independent Review Adjudicated Committee; NE=Not Estimable (kan inte beräknas).

^a Medianen baseras på Kaplan-Meier-beräkning.

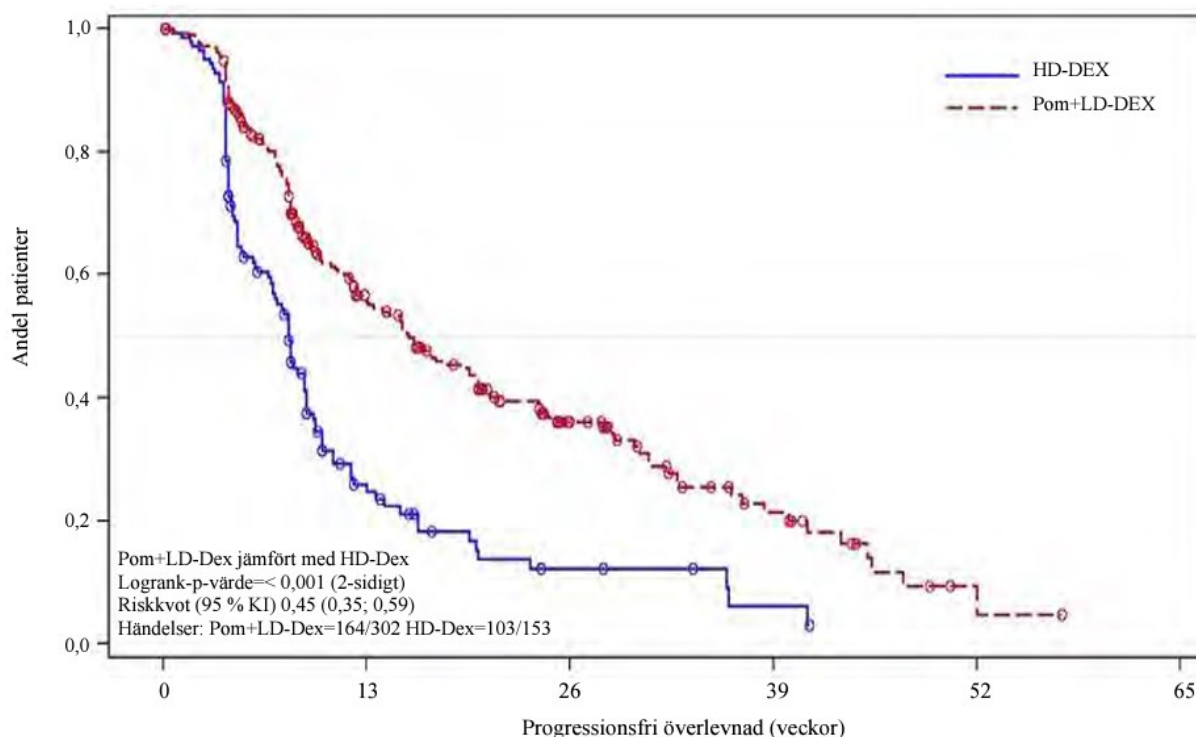
^b 95 % konfidensintervall om mediantiden för progressionsfri överlevnad.

^c Baserat på Cox proportionella riskmodell med jämförelse av riskfunktionerna som associeras med behandlingsgrupperna, stratifierade enligt ålder (≤ 75 mot >75), sjukdomspopulation (refraktär mot både lenalidomid och bortezomib jämfört med icke-refraktär mot båda aktiva substanserna) och föregående antal anti-myelombehandlingar ($=2$ mot >2).

^d P-värdet baseras på ett stratifierat log-rank-test med samma stratifieringsfaktorer som för ovanstående Cox-modell.

Databrytpunkt: 07 sep 2012

Figur 2. Progressionsfri överlevnad baserad på IRAC-granskning av svar enligt IMWG-kriterier (stratifierat log-rank-test) (ITT-population)



Databrytpunkt: 07 sep 2012

Total överlevnad var det viktigaste sekundära effektmåttet i studien. Totalt 226 (74,8 %) av Pom+LD-Dex-patienterna och 95 (62,1 %) av HD-Dex-patienterna levde vid brytdatumet (7 sep 2012). Mediantiden för total överlevnad från Kaplan-Meier-beräkningar har inte uppnåtts för Pom+LD-Dex, men skulle väntas vara minst 48 veckor, vilket är den nedre gränsen för 95 % KI. Mediantiden för total överlevnad för HD-Dex-armen var 34 veckor (95 % KI: 23,4, 39,9). Den ettåriga händelsefria frekvensen var 52,6 % ($\pm 5,72$ %) för Pom+LD-Dex-armen och 28,4 % ($\pm 7,51$ %) för HD-Dex-armen. Skillnaden i total överlevnad mellan de två behandlingsarmarna var statistiskt signifikant ($p < 0,001$).

Total överlevnad sammanfattas i tabell 10 för ITT-populationen. Kaplan-Meier-kurva för OS för ITT-populationen tillhandahålls i figur 3.

Baserat på resultaten för effektmått för både PFS och total överlevnad rekommenderade dataövervakningskommittén som upprättats för studien att studien skulle slutföras och att patienterna i HD-Dex-armen skulle överföras till Pom+LD-Dex-armen.

Tabell 10. Total överlevnad ITT-population

	Statistik	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Granskade	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Avlidna	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Överlevnadstid (veckor)	Median ^a	NE	34,0
	Tvåsidigt 95 % KI ^b	[48,1, NE]	[23,4, 39,9]
Riskkvot (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [Tvåsidigt 95 % KI ^c]		0,53 [0,37, 0,74]	
Log-rank-test tvåsidigt P-värde ^d		<0,001	

Obs: KI=Konfidensintervall. NE = Not Estimable (kan inte beräknas).

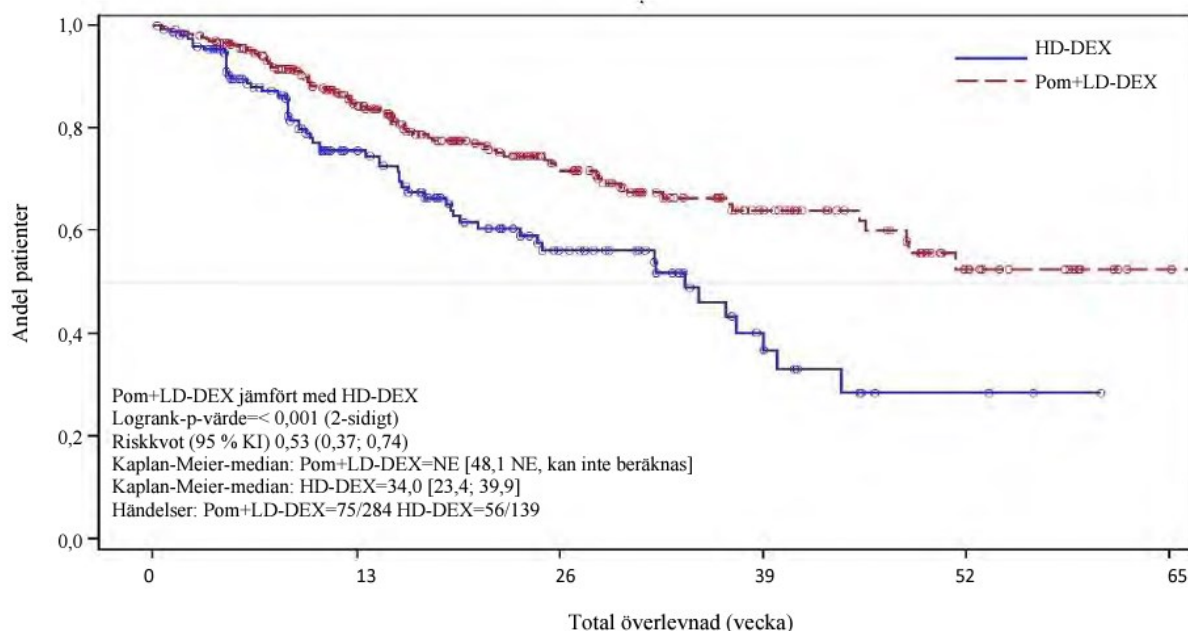
^a Medianen baseras på Kaplan-Meier-beräkning.

^b 95 % konfidensintervall om mediantiden för total överlevnad.

^c Baserat på Cox proportionella riskmodell med jämförelse av riskfunktionerna som associeras med behandlingsgrupper.

^d P-värdet baseras på ett icke-stratifierat log-rank-test. Databrytpunkt: 07 sep 2012

Figur 3. Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad (ITT-population)



Databrytpunkt: 07 sep 2012

Pediatrik population

I en enarmad, öppen, doshöjande fas 1-studie bestämdes den maximala tolererade dosen (MTD) och/eller den rekommenderade fas 2-dosen (RP2D) av pomalidomid hos pediatrika patienter vara 2,6 mg/m²/dag, administrerad oralt från dag 1 till dag 21 i en upprepad cykel på 28 dagar.

Effekt påvisades inte i en fas 2, multicenter, öppen, parallellgruppsstudie, som utfördes med 52 pomalidomidbehandlade, pediatrika patienter i åldern 4 till 18 år, med recidiverande eller progressivt höggradigt gliom, medulloblastom, ependymom eller diffust infiltrerat pontinegliom (DIPG) med primär lokalisering i centrala nervsystemet (CNS).

I fas 2-studien uppnådde två patienter i den höggradiga gliomgruppen (N=19) ett behandlingssvar enligt definitionen i protokollet. En av dessa patienter uppnådde ett partiellt behandlingssvar (PR) och den andra patienten uppnådde en långvarig stabil sjukdom (SD), vilket ledde till ett objektiva svar (OR) och långvarig SD-frekvens på 10,5 % (95 % KI: 1,3, 33,1). En patient i ependymomgruppen (N=9) uppnådde en långvarig SD, som ledde till en OR och långvarig SD-frekvens på 11,1 % (95 % KI: 0,3, 48,2). Ingen bekräftad OR eller långvarig SD observerades hos någon av de utvärderbara patienterna i antingen gruppen med diffust infiltrerat pontinegliom (DIPG) (N=9) eller gruppen med medulloblastom (N=9). Ingen av de 4 parallella grupperna som bedömdes i denna fas 2-studie uppfyllde det primära effektmåttet för objektiva svar eller långvarig, stabil sjukdomsfrekvens.

Den övergripande säkerhetsprofilen för pomalidomid hos barn överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för vuxna. Farmakokinetiska (PK) parametrar utvärderades i en integrerad farmakokinetisk analys av fas 1- och fas 2-studierna, och visade inte någon signifikant skillnad jämfört med dem som observerades hos vuxna patienter (se avsnitt 5.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Pomalidomid absorberas med en maximal plasmakoncentration (C_{max}) som inträffar mellan 2 och 3 timmar och absorberas till minst 73 % efter administrering av en oral engångsdos. Den systemiska exponeringen (AUC) för pomalidomid ökar på ett ungefärligt linjärt och dosproportionellt sätt. Efter flera doser har pomalidomid en ackumuleringskvot på 27 till 31 % på AUC.

Samtidig administrering med mat med högt fettinnehåll och högt kaloriinnehåll saktar ned absorptionshastigheten, vilket sänker medel- C_{max} i plasma med cirka 27 %. Detta har dock minimal effekt på den totala omfattningen av absorptionen med en minskning på 8 % av medel-AUC. Därför kan pomalidomid administreras oavsett födointag.

Distribution

Pomalidomid har en genomsnittlig skenbar distributionsvolym (Vd/F) på mellan 62 och 138 liter vid steady state. Pomalidomid distribueras i sädesvätska hos friska försökspersoner i en koncentration på cirka 67 % av plasmanivån vid 4 timmar efter dosering (ungefärligt T_{max}) efter 4 dagar med doseringen 2 mg en gång dagligen. In vitro-bindning av pomalidomid-enantiomerer till proteiner i human plasma varierar från 12 % till 44 % och är inte koncentrationsberoende.

Metabolism

Pomalidomid är den huvudsakliga cirkulerande komponenten (cirka 70 % av plasmaradioaktivitet) *in vivo* hos friska försökspersoner som fick en oral engångsdos av [^{14}C]-pomalidomid (2 mg). Det fanns inga metaboliter vid >10 % i relation till moderläkemedlet eller total radioaktivitet i plasma.

De dominerande metaboliseringsvägarna för utsöndrad radioaktivitet är hydroxylering med efterföljande glukuronidering, eller hydrolys. *In vitro* identifierades CYP1A2 och CYP3A4 som de primära enzymer som är involverade i den CYP-medierade hydroxyleringen av pomalidomid, med ytterligare mindre bidrag från CYP2C19 och CYP2D6. Pomalidomid är dessutom ett substrat för P-glykoprotein *in vitro*. Samtidig administrering av pomalidomid och den starka CYP3A4/5- och P-gp-hämmaren ketokonazol eller den starka CYP3A4/5-induceraren karbamazepin hade ingen kliniskt relevant effekt på exponeringen för pomalidomid. Samtidig administrering av den starka CYP1A2-hämmaren fluvoxamin och pomalidomid i närvaro av ketokonazol ökade medexponeringen för pomalidomid med 107 %, med ett 90-procentigt konfidensintervall [91 % till 124 %] jämfört med pomalidomid plus ketokonazol. I en andra studie för att utvärdera hur mycket enbart CYP1A2-hämmare bidrar till metabolismförändringar, ökade samtidig administrering av enbart fluvoxamin med pomalidomid medexponeringen för pomalidomid med 125 % med ett 90 %-konfidensintervall [98 % mot 157 %] jämfört med enbart pomalidomid. Om starka hämmare av CYP1A2 (t.ex. ciprofloxacin, enoxacin och fluvoxamin) administreras samtidigt som pomalidomid ska pomalidomiddosen sänkas med 50 %. Administrering av pomalidomid till rökare som använder tobak känd för att inducera CYP1A2-isoformen hade ingen kliniskt relevant effekt på exponeringen för pomalidomid jämfört med den exponering för pomalidomid som observerats hos icke-rökare.

Baserat på *in vitro*-data är pomalidomid inte någon hämmare eller inducerare av cytokrom P-450-isozymer och hämmar inte några av de studerade läkemedelstransportörerna. Kliniskt relevanta interaktioner förutses inte när pomalidomid administreras samtidigt som substrat för dessa vägar.

Eliminering

Pomalidomid elimineras med en median-halveringstid i plasma på cirka 9,5 timmar hos friska försökspersoner och cirka 7,5 timmar hos patienter med multipelt myelom. Pomalidomid har en genomsnittlig total kroppsclearance (CL/F) på cirka 7 till 10 liter/timme.

Efter oral engångsadministrering av [^{14}C]-pomalidomid (2 mg) till friska försökspersoner eliminerades cirka 73 % och 15 % av den radioaktiva dosen i urin och feces, med cirka 2 % och 8 % av doserat radiokarbon eliminerat som pomalidomid i urin och feces.

Pomalidomid metaboliseras till stor del före eliminering, och de resulterande metaboliterna elimineras främst via urinen. De 3 huvudmetaboliterna i urin (bildas via hydrolys eller hydroxylering med påföljande glukuronisering) står för cirka 23 %, 17 % respektive 12 % av dosen i urinen. CYP-beroende metaboliter står för cirka 43 % av den totala utsöndrade radioaktiviteten, medan icke-CYP-beroende hydrolytiska metaboliter står för 25 %, och utsöndring av oförändrat pomalidomid stod för 10 % (2 % i urin och 8 % i feces).

Populationsfarmakokinetik (PK)

Baserat på en analys av populationsfarmakokinetik med användning av en två-kompartimentmodell, hade friska försökspersoner och MM-patienter jämförbar skenbar clearance (CL/F) och skenbar central distributionsvolym (V_2/F). I perifera vävnader upptogs pomalidomid huvudsakligen av tumörer med skenbar perifer distributionsclearance (Q/F) och skenbar perifer distributionsvolym (V_3/F) som var 3,7 respektive 8 gånger högre än den för friska försökspersoner.

Pediatrisk population

Efter en enda oral dos av pomalidomid hos barn och unga vuxna med recidiverande eller progressiv primär hjärntumör, var median T_{max} 2 till 4 timmar efter dosering och motsvarade geometriska medelvärden för C_{max} (CV %) på 74,8 (59,4 %) 79,2 (51,7 %) och 104 (18,3 %) ng/ml vid dosnivåerna 1,9 mg, 2,6 mg respektive 3,4 mg/m². AUC_{0-24} och AUC_{0-inf} följde liknande trender, med total exponering i intervallet på cirka 700 till 800 h ng/ml vid de lägre 2 doserna och cirka 1200 h ng/ml vid den höga dosen. Uppskattningar av halveringstiden låg inom intervallet cirka 5 till 7 timmar. Det fanns inga tydliga trender som kan hänföras till stratifiering enligt ålder och steroidanvändning vid MTD. Sammantaget tyder data på att AUC ökade nästan proportionellt mot ökningen av pomalidomiddosen, medan ökningen av C_{max} i allmänhet var mindre än proportionell.

Farmakokinetiken för pomalidomid efter oral administrering av dosnivåer på 1,9 mg/m²/dag till 3,4 mg/m²/dag fastställdes hos 70 patienter i åldrarna 4 till 20 år, i en integrerad analys av en fas 1- och fas 2-studie av recidiverande eller progressiva pediatrika hjärntumörer. Koncentration-tidsprofiler för pomalidomid beskrevs adekvat med en PK-modell med en kompartment och med första ordningens absorption och eliminering. Pomalidomid uppvisade linjär och tidsinvariant PK med måttlig variabilitet. De typiska värdena för CL/F, Vc/F, Ka, fördröjningstid för pomalidomid var 3,94 l/h, 43,0 l, 1,45 h⁻¹ respektive 0,454 h. Den terminala halveringstiden för pomalidomid var 7,33 timmar. Förutom för kroppsytta (BSA), hade ingen av de testade kovariaterna, inklusive ålder och kön, någon effekt på pomalidomid-PK. Även om BSA identifierades som ett statistiskt signifikant kovariat av pomalidomid CL/F och Vc/F, ansågs inte BSA:s inverkan på exponeringsparametrar vara kliniskt relevant. I allmänhet finns det ingen signifikant skillnad i pomalidomid-PK mellan barn och vuxna patienter.

Äldre

Baserat på populationsbaserade farmakokinetiska analyser hos friska försökspersoner och flera patienter med myelom observerades ingen betydande ålderspåverkan (19-83 år) på oral clearance av pomalidomid. I kliniska studier krävdes inga dosmodifieringar till äldre (>65 år) patienter som exponerades för pomalidomid (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Populationsbaserade farmakokinetiska analyser visade att de farmakokinetiska parametrarna för pomalidomid inte påverkades anmärkningsvärt hos patienter med nedsatt njurfunktion (definierad som kreatininclearance eller uppskattad glomerulär filtreringshastighet [eGFR] jämförd med patienter med normal njurfunktion (KrCl \geq 60 ml/minut)). Genomsnittlig normaliserad AUC-exponering för pomalidomid var 98,2 % med 90 % konfidensintervall [77,4 % till 120,6 %] hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR \geq 30 till \leq 45 ml/minut/1,73 m²) jämfört med patienter med normal njurfunktion. Genomsnittlig normaliserad AUC-exponering för pomalidomid var 100,2 % med 90 % konfidensintervall [79,7 % till 127,0 %] hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion som inte krävde dialys (KrCl <30 eller eGFR <30 ml/minut/1,73 m²) jämfört med patienter med normal njurfunktion. Genomsnittlig normaliserad AUC-exponering för pomalidomid ökade med 35,8 % med en 90 % KI [7,5 % till 70,0 %] hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion som krävde dialys (KrCl <30 ml/minut som krävde dialys) jämfört med patienter med normal njurfunktion. De genomsnittliga förändringarna i exponeringen för pomalidomid i var och en av dessa grupper patienter med nedsatt njurfunktion är inte av en omfattning som kräver dosmodifieringar.

Nedsatt leverfunktion

De farmakokinetiska parametrarna var måttligt förändrade hos patienter med nedsatt leverfunktion (definierade enligt Child-Pugh-kriterier) jämfört med hos friska försökspersoner. Medelxponeringen för pomalidomid ökade med 51 % med ett 90 %-igt konfidensintervall [9 % till 110 %] hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion jämfört med hos friska försökspersoner. Medelxponeringen för pomalidomid ökade med 58 % med ett 90 %-igt konfidensintervall [13 % till 119 %] hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med hos friska försökspersoner. Medelxponeringen för pomalidomid ökade med 72 % med ett 90 %-igt konfidensintervall [24 % till 138 %] hos försökspersoner med kraftigt nedsatt leverfunktion. Medelökningarna för exponering för pomalidomid i var och en av dessa grupper av patienter med nedsatt funktion är inte i en omfattning som kräver justeringar av schema eller dos (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologistudier med upprepad dos

Ständig administrering av pomalidomid med doser på 50, 250 och 1 000 mg/kg/dag i 6 månader tolererades väl av råttor. Inga negativa fynd noterades upp till 1 000 mg/kg/dag (175-faldigt exponeringsförhållande i relation till en klinisk dos på 4 mg).

Hos apor utvärderades pomalidomid i studier med upprepad dos som pågick i upp till 9 månader. I dessa studier uppvisade apor en större känslighet för pomalidomideffekter än råttor. De primära toxiciteterna som sågs hos apor associerades med de hematopoetiska/lymforetikulära systemen. I 9-månadersstudien på apor med doser på 0,05, 0,1 och 1 mg/kg/dag observerades morbiditet och tidig eutanasi hos 6 djur vid dosen 1 mg/kg/dag och ansågs bero på immunhämmande effekter (stafylokockinfektion, minskat antal lymfocyter i perifert blod, kronisk inflammation i tjocktarmen, histologisk lymfoid brist och hypocellularitet i benmärg) vid höga exponeringar för pomalidomid (15-faldigt exponeringsförhållande i relation till en klinisk dos på 4 mg). Dessa immunhämmande effekter ledde till tidig eutanasi hos 4 apor på grund av dåligt hälsotillstånd (vattnig avföring, aptitlöshet, minskat födointag och viktnedgång); histopatologisk bedömning av dessa djur visade kronisk inflammation i tjocktarmen och atrofierade villi i tunntarmen. Stafylokockinfektion sågs hos 4 apor; 3 av dessa djur svarade på antibiotikabehandling och 1 dog utan behandling. Dessutom ledde fynd som var förenliga med akut myelogen leukemi till eutanasi för 1 apa; kliniska observationer och klinisk patologi och/eller benmärgsförändringar som sågs hos detta djur var förenliga med immunhämning.

Minimal eller lindrig gallgångsproliferation med associerade förhöjningar av ALP och GGT observerades också vid 1 mg/kg/dag. Utvärdering av tillfrisknade djur indikerade att alla behandlingsrelaterade fynd var reversibla när det gått 8 veckor efter dosavslutning, utom vad gällde proliferation av intrahepatiska gallgångar som observerades hos 1 djur i 1 mg/kg/dag-gruppen. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 0,1 mg/kg/dag (0,5-faldigt exponeringsförhållande relaterat till en klinisk dos på 4 mg).

Genotoxicitet/karcinogenicitet

Pomalidomid var inte mutagen i mutationsanalyser på bakterier och däggdjur och inducerade inte några kromosomavvikelse i lymfocyter från perifert humanblod eller bildande av mikrokärnor i polykromatiska erythrocyter i benmärg på råttor som fått doser på upp till 2000 mg/kg/dag. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts.

Fertilitet och tidig embryoutveckling

I en studie av fertilitet och tidig embryoutveckling på råttor administrerades pomalidomid till hanar och honor i doser på 25, 250 och 1000 mg/kg/dag. Livmoderundersökningar på gestationsdag 13 visade en nedgång i det genomsnittliga antalet viabla embryon och en ökning av postimplantationsförlust vid alla dosnivåer. Därför var NOAEL för dessa observerade effekter <25 mg/kg/dygn (AUC_{24h} var 39 960 ng h/ml (nanogram*timme/milliliter) vid den lägsta testade dosen och exponeringsförhållandet var 99-faldigt i relation till en klinisk dos på 4 mg). När behandlade hanar i denna studie parades med obehandlade honor var alla livmoderparametrar jämförbara med kontrollerna. Baserat på dessa resultat relaterades de observerade effekterna till behandlingen av honor.

Embryofetal utveckling

Pomalidomid befanns vara teratogent hos både råttor och kaniner när det administrerades under perioden för betydande organogenes. I den embryofetala utvecklingstoxicitetsstudien på råttor observerades missbildningar i form av frånvaro av urinblåsa, frånvaro av sköldkörtel och sammanväxning och snedhet i länd- och bröstkotdelar (centrala och/eller neurala bågar) vid alla dosnivåer (25, 250 och 1000 mg/kg/dag).

Ingen toxicitet hos mödrarna observerades i denna studie. Därför var NOAEL för mödrarna 1 000 mg/kg/dag och NOAEL för utvecklingstoxicitet var <25 mg/kg/dag (AUC_{24h} var 34 340 ng h/ml på gestationsdag 17 vid den lägsta testade dosen och exponeringsförhållandet var 85-faldigt i relation till en klinisk dos på 4 mg). Hos kaniner framkallade pomalidomid vid doser på mellan 10 och 250 mg/kg embryofetala utvecklingsmissbildningar. Ökade hjärtanomalier sågs vid alla doser med signifikanta öknings vid 250 mg/kg/dag. Vid 100 och 250 mg/kg/dag sågs små öknings av post-

implantationsförlust och små nedgångar i fetal kroppsvikt. Vid 250 mg/kg/dag inkluderade fetala missbildningar extremitetsanomalier (böjda och/eller roterade fram- och/eller bakben, ej fastvuxen eller frånvarande tå) och associerade skelettmmissbildningar (icke ossifierad metakarpal, sned falanx och metakarpal, saknad tå, icke ossifierad falanx och kort icke ossifierad eller böjd tibia); måttlig dilatation av hjärnans laterala ventrikel; onormal placering av den högra nyckelbensartären; frånvaro av intermediär lunglob; lågt placerad njure; förändrad levermorfologi; ofullständigt eller icke ossifierat bäcken; ett ökat genomsnitt för övertaliga torakala revben och ett minskat genomsnitt för ossifierade tarsaler. Liten reduktion av moderns viktökning, signifikant reduktion av triglycerider och signifikant sänkning av absoluta och relativa mjältvikter observerades vid 100 och 250 mg/kg/dag. Moderns NOAEL var 10 mg/kg/dag och utvecklings-NOAEL var <10 mg/kg/dag (AUC_{24h} var 418 ng h/ml på gestationsdag 19 vid den lägsta testade dosen, vilket liknade den som erhöles från en 4 mg klinisk dos).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Pregelatiniserad stärkelse

Maltodextrin

Krospovidon

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Natriumstearylfumarat

Kapselskal

Pomalidomide Grindeks 1 mg kapslar

Gelatin

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

Briljantsvart PN (E151)

Patentblått V (E131)

Azorubin/karmosin (E122)

Briljantblått FCF (E133)

Pomalidomide Grindeks 2 mg kapslar

Gelatin

Titandioxid (E171)

Para-orange (E110)

Briljantsvart PN (E151)

Patentblått V (E131)

Azorubin/karmosin (E122)

Pomalidomide Grindeks 3 mg kapslar

Gelatin

Titandioxid (E171)

Briljantsvart PN (E151)

Patentblått V (E131)

Azorubin/karmosin (E122)

Briljantblått FCF (E133)

Erytrosin (E127)

Pomalidomide Grindeks 4 mg kapslar

Gelatin

Titandioxid (E171)

Briljantblått FCF (E133)

Briljantsvart PN (E151)
Patentblått V (E131)
Azorubin/karmosin (E122)
Erytrosin (E127)

Tryckfärg

Shellack (E904)
Titandioxid (E171)
Natriumhydroxid
Propylenglykol (E1520)
Povidon E1201

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av PVC/PCTFE/PVC/aluminium i kartonger innehållande 21 kapslar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kapslarna får inte öppnas eller krossas. Om pulver från pomalidomid kommer i kontakt med huden ska huden omedelbart tvättas noga med tvål och vatten. Om pomalidomid kommer i kontakt med slemhinnor ska dessa sköljas noga med vatten.

Hälso- och sjukvårdspersonal samt vårdare ska använda engångshandskar vid hantering av blisterförpackningen eller kapseln. Handskarna ska sedan tas av försiktigt för att förhindra kontakt med huden, läggas i en återförslutningsbar plastpåse av polyetylen och kastas enligt gällande anvisningar. Därefter ska händerna tvättas noga med tvål och vatten. Kvinnor som är gravida eller misstänker att de kan vara gravida ska inte hantera blisterförpackningen eller kapseln (se avsnitt 4.4).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Överblivet läkemedel måste återlämnas till apoteket efter avslutad behandling.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53,
Rīga, LV-1057,
Lettland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 mg: 42855
2 mg: 42856
3 mg: 42857
4 mg: 42858

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.10.2024