

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imnovid 1 mg kapselit, kovat

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi kova kapseli sisältää 1 mg:n pomalidomidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Kapseli, kova.

Imnovid 1 mg kapseli, kova: Tummansininen, läpinäkymätön kansiosa ja keltainen, läpinäkymätön runko-osa, painatus ”POML” valkoisella musteella ja ”1 mg” mustalla musteella, koko 4, kova liivatekapseli.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Imnovid 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.

#### Annostus

Imnovidin suositeltu aloitusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa suun kautta 28 vuorokauden pituisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21. Deksametasonin suositeltu annos on 40 mg suun kautta kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1, 8, 15 ja 22.

Antoa jatketaan tai muutetaan kliinisten ja laboratoriolöydösten mukaan.

Hoito on keskeytettävä, jos sairaus etenee.

#### Pomalidomidiannoksen muuttaminen tai hoidon keskeyttäminen

Ohjeet annoksen pienentämiseen ja hoidon keskeyttämiseen pomalidomidiin liittyvien hematologisten haittavaikutusten yhteydessä on esitetty seuraavassa taulukossa:

- *Ohjeet pomalidomidiannoksen muuttamiseen*

<b>Toksisuus</b>	<b>Annosmuutos</b>
<b><u>Neutropenia</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC* &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l tai kuumeinen neutropenia (kuumetta ≥ 38,5 °C ja ANC &lt; 1 x 10<sup>9</sup>/l)</li> </ul>	Keskeytä pomalidomidihoito, seuraa TVK:ta** viikoittain.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC palaa arvoon ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Jatka pomalidomidihoitoa annoksella 3 mg vuorokaudessa.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tämän jälkeen aina, kun arvo pienenee &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Keskeytä pomalidomidihoito.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC palaa arvoon ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Jatka pomalidomidihoitoa annoksella, joka on 1 mg:n pienempi kuin edellinen annos.
<b><u>Trombosytopenia</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombosyyttimäärä &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Keskeytä pomalidomidihoito, seuraa TVK:ta** viikoittain.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombosyyttimäärä palaa arvoon ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Jatka pomalidomidihoitoa annoksella 3 mg vuorokaudessa.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tämän jälkeen aina, kun arvo pienenee &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Keskeytä pomalidomidihoito.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombosyyttimäärä palaa arvoon ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Jatka pomalidomidihoitoa annoksella, joka on 1 mg:n pienempi kuin edellinen annos.

\*ANC – absoluuttinen neutrofiilimäärä; \*\*TVK – täydellinen verenkuva

Jotta uusi pomalidomidisykli voidaan aloittaa, neutrofiilimäärän on oltava ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l ja trombosyyttimäärän ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l.

Neutropenian ilmaantuessa lääkärin on harkittava kasvutekijöiden käyttöä.

Jos esiintyy muita 3. tai 4. asteen haittavaikutuksia ja niiden arvioidaan liittyvän pomalidomidiin, keskeytä hoito. Kun haittavaikutus on lieventynyt lääkärin arvion mukaan ≤ 2. asteeseen, aloita hoito uudelleen annoksella, joka on 1 mg:n edellistä annosta pienempi.

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

- *Ohjeet deksametasoniannoksen muuttamiseen*

<b>Toksisuus</b>	<b>Annosmuutos</b>
Dyspepsia = 1. tai 2. asteen	Älä muuta annosta, ja hoida histamiinireseptorin (H2) salpaajalla tai vastaavalla. Jos oireet jatkuvat, pienennä annosta yhdellä annostasolla.
Dyspepsia ≥ 3. asteen	Keskeytä hoito, kunnes oireet ovat hallinnassa. Lisää H2-salpaaja tai vastaava, ja jatka yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Turvotus ≥ 3. asteen	Pienennä annosta yhdellä annostasolla, ja käytä tarpeen mukaan diureetteja.
Sekavuus tai mielialan vaihtelut ≥ 2. asteen	Keskeytä hoito, kunnes oireet häviävät. Jatka yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Lihasteikkous ≥ 2. asteen	Keskeytä hoito, kunnes lihasheikkous ≤ 1. asteen. Jatka yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.

<b>Toksisuus</b>	<b>Annosmuutos</b>
Hyperglykemia $\geq$ 3. asteen	Pienennä annosta yhdellä annostasolla. Hoida tarvittaessa insuliinilla tai suun kautta annettavilla verensokeria alentavilla lääkkeillä.
Akuutti haimatulehdus	Keskeytä deksametasonihoito.
Muut $\geq$ 3. asteen deksametasoniin liittyvät haittavaikutukset	Keskeytä deksametasonihoito, kunnes haittavaikutus lievenee $\leq$ 2. asteeseen. Jatka yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.

Deksametasonin annostasomuutokset:

Annostasomuutokset  $\leq$  75-vuotiaille: aloitusannos: 40 mg; annostaso -1: 20 mg; annostaso -2: 10 mg kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin vuorokausina 1, 8, 15 ja 22.

Annostasomuutokset  $>$  75-vuotiaille: aloitusannos: 20 mg; annostaso -1: 12 mg; annostaso -2: 8 mg kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin vuorokausina 1, 8, 15 ja 22.

Jos toksisuuden häviäminen kestää yli 14 vuorokautta, deksametasoniannosta on pienennettävä yhdellä annostasolla.

### Erityiset potilasryhmät

#### Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Imnovid -valmistetta 0–17 vuoden ikäisten lasten multippelin myelooman hoidossa.

#### lääkkäät potilaat

Pomalidomidiannoksen säätäminen ei ole tarpeen. Deksametasonin aloitusannos  $>$  75-vuotiaille potilaille on 20 mg kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin vuorokausina 1, 8, 15 ja 22.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Pomalidomidia ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan keskivaiketta tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma oli  $<$  45 ml/min. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava huolellisesti haittavaikutusten havaitsemiseksi.

#### Maksan vajaatoiminta

Pomalidomidia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden kokonaisbilirubiinipitoisuus seerumissa oli  $>$  2,0 mg/dl. Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava huolellisesti haittavaikutusten havaitsemiseksi.

### Antotapa

Suun kautta.

Imnovid otetaan joka päivä samaan aikaan päivästä. Kapseleita ei saa avata, rikkoa eikä pureskella (ks. kohta 6.6). Lääkevalmiste on nieltävä kokonaisuutena, mieluiten veden kanssa, joko ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Jos potilas jonakin päivänä unohtaa ottaa Imnovid -annoksen, hänen tulee ottaa seuraavana päivänä normaali määrätty annos aikataulun mukaisesti. Potilaat eivät saa säätää annosta edellisinä päivinä unohdettujen annosten korvaamiseksi.

### **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 edellytetyjä raskaudenehkäisyytoimenpiteitä (ks. kohta 4.4)
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Teratogeenisuus

Pomalidomidia ei saa ottaa raskauden aikana, koska sillä oletetaan olevan teratogeeninen vaikutus. Pomalidomidi muistuttaa rakenteeltaan talidomidia. Talidomidin tiedetään olevan ihmiselle teratogeeninen aine, joka aiheuttaa vaikea-asteisia hengenvaarallisia syntymävaurioita. Pomalidomidin todettiin olevan teratogeeninen sekä rotille että kaniineille, kun sitä annettiin tärkeimmän organogeenisvaiheen 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  $\geq 50$  vuotta ja luonnollisesti amenorreeinen  $\geq 1$  vuoden\*
- ennenaikainen munasarjojen vajaatoiminta, jonka gynekologian erikoislääkäri on varmistanut
- aiemmin suoritettu salpingo-ooforektomia tai hysterektomia
- XY-genotyyppi, Turnerin oireyhtymä, kohdun puuttuminen.

\*Amenorrea syöpähoidon jälkeen tai imetyksen aikana ei sulje pois raskauden mahdollisuutta.

##### 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 4 viikkoa ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja 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 raskauden ehkäisyn käytön aloittamisen tarpeen heti pomalidomidin määräämisen jälkeen, raskaustestin ollessa negatiivinen
- hän ymmärtää ja hyväksyy 4 viikon välein tehtävän raskaustestin välttämättömyyden lukuun ottamatta tapauksia, joissa munanjohdinsterilisaatio on varmistettu
- hän myöntää ymmärtävänsä pomalidomidin käyttöön liittyvät vaarat ja välttämättömät varotoimet.

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

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

Pomalidomidia käyttävien miespotilaiden osalta farmakokineettiset tiedot ovat osoittaneet, että pomalidomidia esiintyy ihmisen siemennesteessä. Varotoimena kaikkien pomalidomidia käyttävien miespotilaiden on täytettävä seuraavat ehdot:

- hänen on ymmärrettävä odotettava teratogeeninen vaara, mikäli hän on sukupuolisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi
- hänen on ymmärrettävä kondomin käytön välttämättömyys, mikäli hän on sukupuolisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi, ja joka ei käytä tehokasta raskaudenehkäisyä, hoidon aikana sekä 7 päivän ajan hoitotaun alkamisesta ja/tai hoidon loppumisesta. Miesten, joille on tehty vasektomia, on käytettävä kondomia ollessaan yhdynnässä raskaana olevan naisen kanssa, 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 lääkäriin, ja että tällöin on suositeltavaa, että naispuolinen kumppani saa arviointia ja ohjeita varten lähetteen teratologiaan erikoistuneelle tai siitä kokemusta saaneelle lääkäriin.

### Ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää 4 viikkoa ennen hoitoa, hoidon aikana ja 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 lääkäriin ehkäisyneuvontaa varten, jotta potilas voi aloittaa ehkäisyn.

Seuraavassa on esimerkkejä sopivista ehkäisymenetelmistä:

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

Pomalidomidia ja deksametasonia käyttävien multipplia myeloomaa sairastavien potilaiden suurentuneen laskimotromboemboliariskin vuoksi suun kautta otettavia yhdistelmäehkäisytabletteja ei suositella (ks. myös kohta 4.5). Jos potilas käyttää suun kautta otettavaa yhdistelmäehkäisyvalmistetta, potilaan tulee siirtyä käyttämään jotakin edellä mainituista luotettavista menetelmistä.

Laskimotromboembolia on mahdollinen 4–6 viikkoa suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön lopettamisen jälkeen. Ehkäisyyn käytettävien steroidien teho saattaa heikentyä, jos niitä käytetään samanaikaisesti deksametasonin kanssa (ks. kohta 4.5).

Implantteihin ja levonorgestreeliä vapauttaviin kohdunsisäisiin ehkäisimiin liittyy lisääntynyt infektiovaara paikalleen asetuksen yhteydessä sekä epäsäännöllinen emätinverenvuoto.

Antibioottiprofylaksiaa tulee harkita erityisesti neutropeniaa sairastavilla potilailla.

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

### Raskaustesti

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

### Ennen hoidon aloittamista

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

### Seuranta ja hoidon päättäminen

Lääketieteellisesti valvottu raskaustesti on toistettava 4 viikon välein, mukaan lukien 4 viikkoa hoidon päättämisen 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.

### Miehet

Pomalidomidia esiintyy ihmisen siemennesteessä hoidon aikana. Varotoimena ja ottaen huomioon erityiset väestöryhmät, joilla on mahdollisesti pidentynyt eliminaatioaika, esim. munuaisten vajaatoimintaa sairastavat, kaikkien pomalidomidia ottavien miespotilaiden mukaan lukien niiden, joille on tehty vasektomia, on käytettävä kondomia hoidon ja hoitotaukojen aikana sekä 7 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen, mikäli heidän kumppaninsa on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä ehkäisyä.

Miespotilaat eivät saa luovuttaa siittiöitä tai spermaa hoidon aikana (mukaan lukien hoitotaukojen aikana) eikä pomalidomidihoidon päättymistä seuraavien 7 päivän aikana.

### Lisävarotoimet

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

Potilaat eivät saa luovuttaa verta, siittiöitä tai spermaa hoidon aikana (mukaan lukien hoitotaukojen aikana) eikä pomalidomidihoidon päättymistä seuraavien 7 päivän aikana.

### Koulutusmateriaali, lääkkeen määräämiseen ja antoon liittyvät rajoitukset

Myyntiluvan haltija toimittaa terveydenhuollon ammattilaisille koulutusmateriaalia, joka sisältää varoituksia pomalidomidin odotettavasta teratogeenisuudesta, neuvoja raskauden ehkäisystä 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 raskauden ehkäisyyn liittyvistä tarkoin noudatettavista toimenpiteistä, jotka on määritetty raskauden ehkäisyohjelmassa sekä annettava potilaalle asianmukainen koulutusopas, potilaskortti ja/tai vastaava kansallisesti käytössä olevan potilaskorttijärjestelmän mukaisesti. Kunkin maan kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitusti käyttöön on otettu kansallinen lääkkeen määräämiseen ja toimittamiseen liittyvä kontrollijärjestelmä. Kontrollijärjestelmä käsittää potilaskortin ja/tai vastaavan menetelmän käytön lääkkeen määräämiseen ja/tai toimittamiseen kontrollia varten sekä tarkkojen käyttöaihetta koskevien tietojen keräämisen kyseisellä alueella tapahtuvan käyttöaiheesta poikkeavan käytön seuraamista varten. Raskaustestin, lääkkeen määräämiseen ja lääkkeen toimittamisen tulisi tapahtua mieluiten samana päivänä. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pomalidomidi tulee toimittaa 7 vuorokauden kuluessa lääkkeen määräämisestä ja lääkärin valvoman raskaustestin negatiivisen tuloksen jälkeen. Lääkettä saa määrätä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, enintään 4 viikon hoitojaksoa varten. Muille potilaille lääkettä saa määrätä enintään 12 viikon hoitojaksoa varten.

### Hematologiset tapahtumat

Neutropenia oli yleisimmin raportoitu 3. tai 4. asteen hematologinen haittavaikutus potilailla, joilla oli relapsoitunut/refraktorinen multippeli myelooma. Seuraavaksi yleisimmin raportoituja olivat anemia ja trombosytopenia. Potilaita tulee seurata hematologisten haittavaikutusten, etenkin neutropenian, havaitsemiseksi. Potilaita on kehoitettava raportoimaan kuumejaksoista välittömästi. Lääkärin on tarkkailtava potilasta verenvuodon, mukaan lukien nenäverenvuodon, havaitsemiseksi, etenkin jos muiden samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden tiedetään lisäävän verenvuodon riskiä. 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 yhdessä deksametasonin kanssa saaville potilaille on kehittynyt laskimotromboembolisia tapahtumia (pääasiassa syviä laskimotrombooseja ja keuhkoemboliaa) ja valtimotromboositapahtumia. 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 käsivarren tai jalan 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 asetyylisalisylihappona tai vaihtoehtoista antitromboottista hoitoa. Erytropoieettisten lääkeaineiden käyttö lisää tromboottisten tapahtumien, kuten tromboemolian, riskiä. Erytropoieettisia lääkeaineita tai muita tromboemolisten tapahtumien riskiä lisääviä lääkeaineita on siksi käytettävä varoen.

#### Perifeerinen neuropatia

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

#### Merkityksellinen sydämen toimintahäiriö

Potilaita, joilla oli merkityksellinen sydämen toimintahäiriö (kongestiivinen sydämen vajaatoiminta [New York Heart Association -luokka III tai IV], sydäninfarkti 12 kuukauden sisällä tutkimuksen alkamisesta tai epästabili tai huonossa hoitotasapainossa oleva angina pectoris), ei otettu mukaan pomalidomidilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin. Kun pomalidomidihoidoa harkitaan tälle potilasryhmälle, on noudatettava asianmukaista varovaisuutta.

#### Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymää saattaa esiintyä. Tuumorilyysioireyhtymälle altteimpia ovat potilaat, joilla on suuri kasvaintaakka ennen hoitoa. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti, ja asianmukaisiin varotoimenpiteet on ryhdyttävä.

#### Muut primaarisyövät

Pomalidomidia saavilla potilailla on raportoitu muita primaarisyöpiä. Lääkärin on sekä ennen hoitoa että hoidon aikana tutkittava potilas huolellisesti muiden primaarisyöpien havaitsemiseksi tavanomaisen syöpäseulonnan avulla ja aloitettava tarvittaessa asianmukainen hoito.

#### Allerginen reaktio

Talidomidi- tai lenalidomidihoidon yhteydessä aiemmin vakavia allergisia reaktioita saaneita potilaita ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin. Tällaiset potilaat voivat olla alttiimpia yliherkkyysoireyhtymille, minkä vuoksi heille ei saa antaa pomalidomidia.

#### 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.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Imnovidin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

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

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Innovidiin

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 altistusta pomalidomidille 104 %:lla (90 %:n luottamusväli [88–122 %]) verrattuna pelkkään pomalidomidin ketokonatsolin yhdistelmäkäyttöön. Jos voimakkaita CYP1A2:n estäjiä (kuten siprofloksasiinia,



enoksasiinia ja fluvoksamiinia) annetaan samanaikaisesti pomalidomidin kanssa, potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten ilmaantumisen havaitsemiseksi.

#### Deksametasoni

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

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

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Hedelmällisessä iässä olevat naiset / ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää. Jos pomalidomidihoidoa 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 varotoimenä käytettävä kondomia koko hoidon ajan mukaan lukien hoitotaukojen aikana sekä 7 vuorokauden ajan hoidon päättymisen jälkeen, mikäli heidän kumppaninsa on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä ehkäisyä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### Raskaus

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

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö pomalidomidi ihmisen rintamaitoon. Pomalidomidia havaittiin imettävien rottien maidossa, kun valmistetta oli annettu emolle. Pomalidomidin imetettäviin lapsiin kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisuuden vuoksi on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko lääkevalmisteen käyttö ottaen huomioon lääkevalmisteen tärkeys äidille.

#### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Imnovidillä on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituiden haittavaikutukset ovat kuuluneet haittavaikutusluokkiin veri- ja imukudos, joita olivat anemia (45,7 %), neutropenia (45,3 %) ja trombosytopenia (27 %), yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat, joita olivat väsymys (28,3 %), kuume (21 %) ja raajojen turvotus (13 %), sekä infektiot, kuten 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 haittavaikutusluokkiin veri ja imukudos, joita olivat neutropenia (41,7 %), anemia (27 %) ja trombosytopenia (20,7 %), infektiot, kuten keuhkokuume (9 %), sekä yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat, joita olivat väsymys (4,7 %), kuume (3 %) ja raajojen turvotus (1,3 %). Yleisimmin raportoitu vakava haittavaikutus oli keuhkokuume (9,3 %). Muita raportoituja vakavia haittavaikutuksia olivat kuumeinen neutropenia (4,0 %), neutropenia (2,0 %), trombosytopenia (1,7 %) ja laskimoiden tromboemboliset tapahtumat (1,7 %).

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

#### Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Satunnaistetussa tutkimuksessa (CC-4047-MM-003) 302 relapsoitunutta ja refraktorista multipplia myeloomaa sairastavaa potilasta altistettiin 4 mg:n pomalidomidiannoksille kerran vuorokaudessa 21 vuorokauden ajan kunkin 28 vuorokauden mittaisen syklin aikana yhdistelmänä pienen viikoittaisen deksametasoniannoksen kanssa.

Kaikki haittavaikutukset ja 3. tai 4. asteen haittavaikutukset, joita on todettu pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla, on lueteltu jäljempänä elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat tutkimuksen CC-4047-MM-003 pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneessa ryhmässä raportoituuihin esiintyvyyksiin (n = 302). Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmä- ja yleisyyden luokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyydet on määritetty voimassa olevien ohjeistojen mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ja melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ).

<b>Elinjärjestelmä /Preferred Term</b>	<b>Kaikki haittavaikutukset/yleisyys</b>	<b>3.–4. asteen haittavaikutukset/yleisyys</b>
<b>Infektiot</b>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Keuhkokuume</p> <p><b><u>Yleinen</u></b> Neutropeeninen sepsis Pesäkekeuhkokuume Keuhkoputkitulehdus Hengitystieinfektio Ylähengitystieinfektio Nenänielun tulehdus</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Neutropeeninen sepsis Keuhkokuume Pesäkekeuhkokuume Hengitystieinfektio Ylähengitystieinfektio</p> <p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Keuhkoputkitulehdus</p>
<b>Veri ja imukudos</b>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Neutropenia Trombosytopenia Leukopenia Anemia</p> <p><b><u>Yleinen</u></b> Kuumeinen neutropenia</p>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Neutropenia Trombosytopenia Anemia</p> <p><b><u>Yleinen</u></b> Kuumeinen neutropenia Leukopenia</p>

Elinjärjestelmä /Preferred Term	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	3.–4. asteen haittavaikutukset/yleisyys
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Vähentynyt ruokahalu</p> <p><b><u>Yleinen</u></b> Hyperkalemia Hyponatremia</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Hyperkalemia Hyponatremia</p> <p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Vähentynyt ruokahalu</p>
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Sekavuustila</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Sekavuustila</p>
<b>Hermosto</b>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Alentunut tajunnan taso Perifeerinen sensorinen neuropatia Heitehuimaus Vapina</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Alentunut tajunnan taso</p> <p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Perifeerinen sensorinen neuropatia Heitehuimaus Vapina</p>
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Kiertohuimaus</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Kiertohuimaus</p>
<b>Verisuonisto</b>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Syvä laskimotromboosi</p>	<p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Syvä laskimotromboosi</p>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Hengenahdistus Yskä</p> <p><b><u>Yleinen</u></b> Keuhkoembolia</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Hengenahdistus</p> <p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Keuhkoembolia Yskä</p>

<b>Elinjärjestelmä /Preferred Term</b>	<b>Kaikki haittavaikutukset/yleisyys</b>	<b>3.–4. asteen haittavaikutukset/yleisyys</b>
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Ripuli Pahoinvointi Ummetus  <b><u>Yleinen</u></b> Oksentelu	<b><u>Yleinen</u></b> Ripuli Oksentelu Ummetus  <b><u>Melko harvinainen</u></b> Pahoinvointi
<b>Maksa ja sappi</b>	<b><u>Melko harvinainen</u></b> Hyperbilirubinemia	<b><u>Melko harvinainen</u></b> Hyperbilirubinemia
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	<b><u>Yleinen</u></b> Ihottuma Kutina	<b><u>Yleinen</u></b> Kutina
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Luukipu Lihaskrampit	<b><u>Yleinen</u></b> Luukipu  <b><u>Melko harvinainen</u></b> Lihaskrampit
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	<b><u>Yleinen</u></b> Munuaisten vajaatoiminta Virtsaampi	<b><u>Yleinen</u></b> Munuaisten vajaatoiminta  <b><u>Melko harvinainen</u></b> Virtsaampi
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	<b><u>Yleinen</u></b> Lantiokipu	<b><u>Yleinen</u></b> Lantiokipu
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Väsymys Kuume Raajojen turvotus	<b><u>Yleinen</u></b> Väsymys Kuume Raajojen turvotus

<b>Elinjärjestelmä /Preferred Term</b>	<b>Kaikki haittavaikutukset/yleisyys</b>	<b>3.–4. asteen haittavaikutukset/yleisyys</b>
<b>Tutkimukset</b>	<b><u>Yleinen</u></b> Vähentynyt neutrofiilimäärä Vähentynyt veren valkosolumäärä Vähentynyt trombosyyttimäärä Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus	<b><u>Yleinen</u></b> Vähentynyt neutrofiilimäärä Vähentynyt veren valkosolumäärä Vähentynyt trombosyyttimäärä Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus

### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

#### Teratogeenisuus

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

#### Neutropenia ja trombosytopenia

Neutropeniaa esiintyi 45,3 %:lla potilaista, jotka saivat pomalidomidia yhdistelmänä pienen deksametasoniannoksen kanssa saaneessa (Pom + PA deks), ja 19,5 %:lla potilaista, jotka saivat suuren annoksen deksametasonia (SA deks). 3. tai 4. asteen neutropeniaa esiintyi 41,7 %:lla Pom + PA deks -ryhmän potilaista verrattuna 14,8 %:iin SA deks -ryhmässä. Pom + PA deks -ryhmässä neutropenia oli harvoin vakavaa (2,0 %:lla potilaista) eikä se johtanut hoidon lopettamiseen, mutta se liittyi hoidon keskeyttämiseen 21,0 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 7,7 %:lla potilaista.

Kuumeista neutropeniaa esiintyi 6,7 %:lla potilaista Pom + PA deks -ryhmässä, mutta ei yhdelläkään SA deks -ryhmässä. Kaikki tapaukset raportoitiin 3. tai 4. asteen haittavaikutuksina. Kuumeisen neutropenian raportoitiin olleen vakavaa 4,0 %:lla potilaista, ja se liittyi hoidon keskeyttämiseen 3,7 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 1,3 %:lla potilaista. Se ei johtanut lainkaan hoidon lopettamiseen.

Trombosytopeniaa esiintyi 27,0 %:lla potilaista Pom + PA deks -ryhmässä ja 26,8 %:lla SA deks -ryhmässä. Trombosytopenia raportoitiin 3. tai 4. asteen haittavaikutuksena 20,7 %:lla potilaista Pom + PA deks -ryhmässä ja 24,2 %:lla SA deks -ryhmässä. Pom + PA deks -ryhmässä trombosytopenia oli vakavaa 1,7 %:lla potilaista, ja se johti annoksen pienentämiseen 6,3 %:lla potilaista, hoidon keskeyttämiseen 8 %:lla potilaista ja hoidon lopettamiseen 0,7 %:lla potilaista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Infektiot

Infektio oli yleisin ei-hematologinen toksisuus. Infektio ilmaantui 55,0 %:lle potilaista Pom + PA deks -ryhmässä ja 48,3 % potilaista SA deks -verrokkiryhmässä. Noin puolet näistä infektiosta raportoitiin 3. tai 4. asteen haittavaikutuksina; 24,0 % Pom + PA deks -ryhmässä ja 22,8 % SA deks -ryhmässä.

Keuhkokuume ja ylähengitystieinfektiot olivat Pom + PA deks -ryhmässä yleisimmin raportoidut infektiot (keuhkokuumetta 10,7 %:lla ja ylähengitystieinfektioita 9,3 %:lla potilaista). Raportoiduista infektiosta 24,3 % (2,7 %:lla potilaista) oli vakavia tai kuolemaan johtavia (5. aste). Infektiot johtivat Pom + PA deks -ryhmässä hoidon lopettamiseen 2,0 %:lla potilaista, hoidon keskeyttämiseen 14,3 %:lla potilaista ja annoksen pienentämisen 1,3 %:lla potilaista.

#### Tromboemboliset tapahtumat

Laskimoiden tromboembolisia tapahtumia (VTE) esiintyi 3,3 %:lla potilaista Pom + PA deks -ryhmässä ja 2,0 %:lla SA deks -ryhmässä. 3. tai 4. asteen haittavaikutuksia raportoitiin Pom +

PA deks -ryhmässä 1,3 %:lla potilaista ja SA deks -ryhmässä ei yhdelläkään potilaalla. Vakava laskimon tromboembolinen tapahtuma raportoitiin Pom + PA deks -ryhmässä 1,7 %:lla potilaista. Kuolemaan johtaneita tromboembolisia tapahtumia ei raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, ja yksikään tapahtuma ei johtanut hoidon lopettamiseen.

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).

#### Perifeerinen neuropatia

Potilaita, joilla oli parhailtaan  $\geq 2$ . asteen perifeerinen neuropatia, ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin. Perifeeristä neuropatiaa, jonka vaikeusaste oli enimmäkseen 1. tai 2. aste, esiintyi 12,3 %:lla potilaista Pom + PA deks -ryhmässä ja 10,7 %:lla potilaista SA deks -ryhmässä. Asteen 3 tai 4 reaktioita esiintyi 1,0 %:lla Pom + PA deks -ryhmän potilaista ja 1,3 %:lla SA deks -ryhmän potilaista. Kliinisen tutkimuksen Pom + PA deks -ryhmässä perifeerisen neuropatian ei raportoitu olevan vakavaa, ja perifeerinen neuropatia johti hoidon lopettamiseen 0,3 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4).

Neuropatian ilmaantumisaikajankohdan mediaani oli 2,1 viikkoa (vaihteluväli 0,1–48,3) viikkoa. Ilmaantumisaikajankohdan mediaani oli aikaisempi SA deks -ryhmässä kuin Pom + PA-deks -ryhmässä (1,3 viikkoa vs 2,1 viikkoa).

Ajan mediaani neuropatian korjaantumiseen oli 22,4 viikkoa Pom + PA deks -ryhmässä ja 13,6 viikkoa SA deks -ryhmässä. Alaraja 95 %:n luottamusvälille oli 5,3 viikkoa Pom + PA-deks -ryhmässä ja 2,0 viikkoa SA deks -ryhmässä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä on tutkittu enimmillään 50 mg:n Imnovid -kerta-annoksia ja multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla toistettuja 10 mg:n vuorokausiannoksia kerran päivässä eikä yliannokseen liittyviä vakavia haittavaikutuksia ole raportoitu.

Pomalidomidiyliannoksen hoidosta ei ole erityistä tietoa saatavilla. Ei tiedetä, ovatko pomalidomidi tai sen metaboliitit dialysoitavissa. Yliannostustapauksessa suositellaan elintoimintoja tukevaa hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immuunivasteen muuntajat. ATC-koodi: L04AX06

#### Vaikutusmekanismi

Pomalidomidilla on suora myeloomakasvaimia tappava vaikutus sekä immunomodulatorista aktiivisuutta, ja se estää multippelin myelooman kasvainsolujen kasvua tukevia stroomasoluja. Pomalidomidi estää erityisesti hematopoieettisten kasvainsolujen proliferaatiota ja indusoi niiden apoptoosia. Pomalidomidi lisäksi estää lenalidomidille resistenttien multippelin myelooman solulinjojen proliferaatiota ja indusoi kasvainsolujen apoptoosia synergistisesti deksametasonin kanssa sekä lenalidomidille herkissä että lenalidomidille resistentteissä solulinjoissa. Pomalidomidi tehostaa T-solun ja luonnollisen tappajasolun (NK-solu) soluvälitteistä immunitettia ja estää monosyyttejä

tuottamasta tulehdusta edistäviä sytokiineja (esim. TNF- $\alpha$  ja IL-6). Pomalidomidi estää myös angiogeneesin salpaamalla endoteelisolujen migraation ja adheesion.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli International Myeloma Working Groupin (IMWG:n) kriteerien mukainen elossaolo ilman taudin etenemistä (PFS, Progression Free Survival). Tutkimuksen riippumattoman tarkkailukomitean (Independent Review Adjudication Committee IRAC) IMWG:n kriteerien perusteella tekemän arvion mukaan 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 % ( $\pm$  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 % ( $\pm$  3,63 %).

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

Elossaolo ilman taudin etenemistä ITT-potilasjoukossa on esitetty yhteenvetona taulukossa 1. ITT-potilasjoukon PFS-ajan Kaplan-Meier-käyrä on esitetty kuvassa 1.

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

	<b>Pom + PA deks (N = 302)</b>	<b>SA deks (N = 153)</b>
Elossaolo ilman sairauden etenemistä (PFS, Progression Free Survival), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Sensuroitu, n (%)	138 ( 45,7)	50 ( 32,7)
Eteneminen/kuolema, n (%)	164 ( 54,3)	103 ( 67,3)
Elossaoloaika ilman sairauden etenemistä (viikkoa)		
Mediaani <sup>a</sup>	15,7	8,0
Kaksipuolinen 95 %:n luottamusväli <sup>b</sup>	[13,0, 20,1]	[7,0, 9,0]
Riskitehtyksen suhde (Hazard ratio, HR) (Pom + PA deks: SA deks), kaksipuolinen 95 %:n luottamusväli <sup>c</sup>	0,45 [0,35, 0,59]	

	<b>Pom + PA deks (N = 302)</b>	<b>SA deks (N = 153)</b>
Log-rank-testin kaksipuolinen p-arvo <sup>d</sup>	< 0,001	

IRAC = Independent Review Adjudication Committee; EA = Ei arvioitavissa

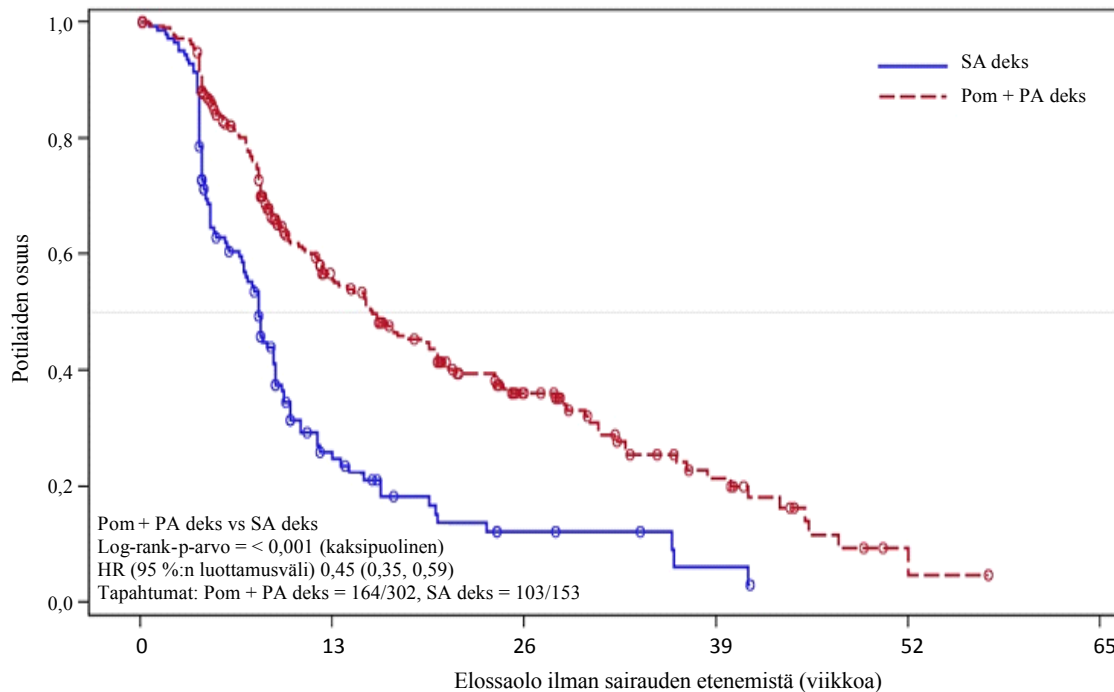
<sup>a</sup> Mediaani perustuu Kaplan-Meier-estimaattiin.

<sup>b</sup> 95 %:n luottamusväli elossaoloajan ilman sairauden etenemistä mediaanille.

<sup>c</sup> Perustuu Coxin suhteellisten riskitehyyksien malliin, jossa verrataan hoitoryhmiin liittyviä riskikertoimia ositettuna iän ( $\leq 75$  vs  $> 75$ ), sairauden tyyppiin (refraktorinen sekä lenalidomidille että bortetsoimibille vs ei refraktorinen kummallekään lääkkeelle) ja aiempien myeloomahoitojen ( $= 2$  vs  $> 2$ ) mukaan.

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

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



Tietojen katkaisupiste: 7. syyskuuta 2012

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

ITT-potilasjoukon kokonaiselossaolo on esitetty yhteenvetona taulukossa 2. ITT-potilasjoukon kokonaiselossaolon Kaplan-Meier-käyrä on esitetty kuvassa 2.

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



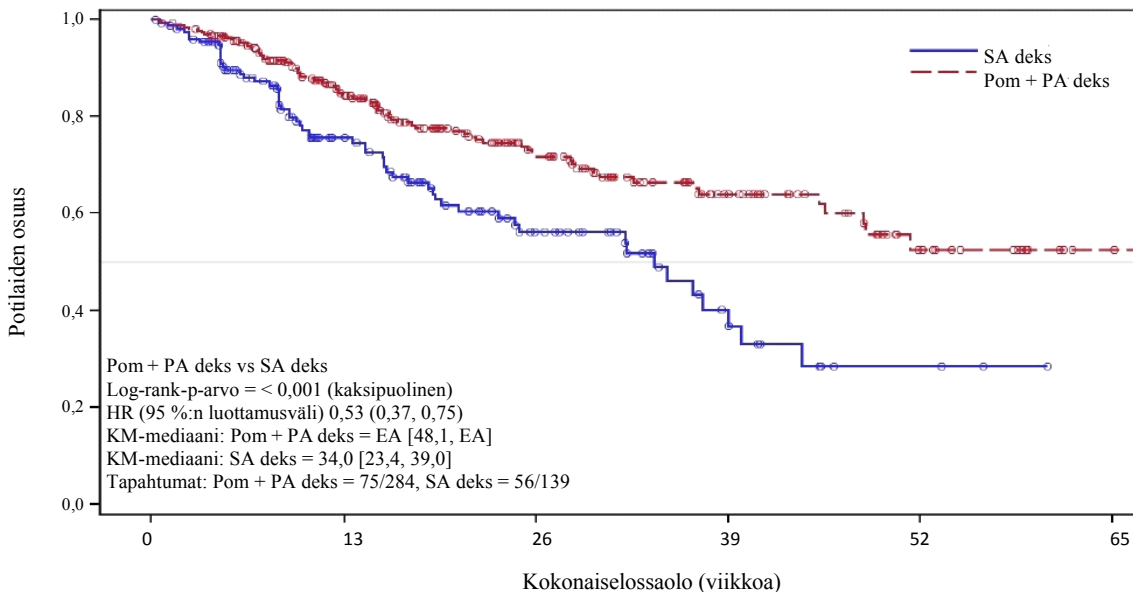
**Taulukko 2: Kokonaiselossaolo: ITT-potilasjoukko**

	Muuttuja	Pom + PA deks (N = 302)	SA deks (N = 153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Sensuroitu	n (%)	226 ( 74,8)	95 ( 62,1)
Kuollut	n (%)	76 ( 25,2)	58 ( 37,9)
Elossaoloaika (viikkoa)	Mediaani <sup>a</sup>	EA	34,0
	Kaksipuolinen 95 %:n luottamusväli <sup>b</sup>	[48,1, EA]	[23,4, 39,9]
Riskitiheyksien suhde (Hazard Ratio, HR) (Pom + PA deks: SA deks) [Kaksipuolinen 95 %:n luottamusväli <sup>c</sup> ]		0,53 [0,37, 0,74]	
Log-rank-testin kaksipuolinen p-arvo <sup>d</sup>		< 0,001	

EA = Ei arvioitavissa

<sup>a</sup> Mediaani perustuu Kaplan-Meier-estimaattiin.<sup>b</sup> 95 %:n luottamusväli kokonaiselossaoloajan mediaanille.<sup>c</sup> Perustuu Coxin suhteellisten riskien malliin, jossa verrataan hoitoryhmiin liittyviä riskikertoimia.<sup>d</sup> p-arvo perustuu osittamattomaan log-rank-testiin.

Tietojen katkaisupiste: 7. syyskuuta 2012

**Kuva 2: Kokonaiselossaolon Kaplan-Meier-käyrä (ITT-potilasjoukko)**

Katkaisupiste: 7. syyskuuta 2012

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Innovid-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien multipppelin myelooman hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Pomalidomidi imeytyy siten, että huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) plasmassa saavutetaan 2–3 tunnissa. Suun kautta annetusta kerta-annoksesta imeytyy vähintään 73 %. Systeeminen altistus (AUC)

pomalidomidille suurenee suunnilleen lineaarisesti ja suhteessa annokseen. Toistettujen annosten jälkeen pomalidomidin elimistöön kertymisen suhde on AUC-arvon perusteella 27–31 %.

Pomalidomidin antaminen yhdessä runsasrasvaisen ja -kalorisen aterian kanssa hidastaa imeytymisnopeutta ja pienentää plasman huippupitoisuutta noin 25 %, mutta sillä on hyvin vähäinen vaikutus imeytymiseen yleensä (systeminen altistus pienenee 8 %). Pomalidomidi voidaan siis antaa ruokailuista riippumatta.

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

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

Radioaktiivisuuden erittymisen pääasialliset metaboliareitit ovat hydroksylaatio ja sitä seuraava glukuronidaatio tai hydrolyysi. CYP1A2 ja CYP3A4 tunnistettiin pomalidomidin CYP-välitteiseen hydroksylaatioon *in vitro* osallistuviksi ensisijaisiksi entsyymeiksi. Myös CYP2C19- ja CYP2D6-entsyymien havaittiin osallistuvan vähäisessä määrin. Pomalidomidi on myös P-glykoproteiinin substraatti *in vitro*. Pomalidomidin samanaikaisella annolla voimakkaan CYP3A4/5:n ja P-glykoproteiinin estäjän ketokonatsolin tai voimakkaan CYP3A4/5:n indusoijan karbamatsepiinin kanssa ei ollut kliinisesti oleellista vaikutusta pomalidomidialtistukseen. Pomalidomidin samanaikainen anto voimakkaan CYP1A2:n estäjän fluvoksamiinin kanssa ketokonatsolihoiton aikana lisäsi altistusta pomalidomidille 104 % (90 %:n luottamusväli [88–122 %]) verrattuna pomalidomidin ja ketokonatsolin yhdistelmään. Jos voimakkaita CYP1A2:n estäjiä (kuten siprofloksasiinia, enoksasiinia ja fluvoksamiinia) annetaan samanaikaisesti pomalidomidin kanssa, potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten havaitsemiseksi.

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 lääkkeiden välisiä 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 multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla noin 7,5 tuntia. Pomalidomidin keskimääräinen kokonaispuhdistuma (CL/F) elimistöstä on noin 7–10 l/h.

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

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

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

#### Pediatriset potilaat

Pomalidomidin annosta pediatrisille tai nuorille (< 18-vuotiaille) tutkittaville ei ole tietoja saatavilla.

#### Iäkkäät potilaat

Iäkkäitä potilaita koskevia farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla. Kliinisissä tutkimuksissa pomalidomidille altistettujen iäkkäiden (> 65-vuotiaiden) potilaiden annostusta ei ollut tarpeen säätää. Ks. kohta 4.2.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Pomalidomidia ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla.

#### Maksan vajaatoiminta

Pomalidomidia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Toistuvan altistuksen toksikologiaa koskevat tutkimukset

Rotat sietivät hyvin kroonisen altistuksen pomalidomidille annoksilla 50, 250 ja 1000 mg/kg/vrk 6 kuukauden ajan. Haittavaikutuksia ei havaittu edes vuorokausiannoksilla 1000 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 hematopoieettiseen/lymforetikulaariseen järjestelmään. Apinoilla tehdyssä 9 kuukauden pituisessa tutkimuksessa, jossa käytetyt annokset olivat 0,05, 0,1 ja 1 mg/kg/vrk, kuudelle annoksen 1 mg/kg/vrk saaneelle eläimelle tehtiin varhaisvaiheessa eutanasia sairastavuuden vuoksi, minkä syynä pidettiin suuren pomalidomidialtistuksen (15-kertainen altistus 4 mg:n kliiniseen annokseen verrattuna) immunosuppressiivisia vaikutuksia (stafylokokki-infektio, ääreisveren lymfosyyttimäärän lasku, krooninen paksusuolitulehdus, histologinen imukudosniukkuus ja luuytimen soluvaje). Nämä immunosuppressiiviset vaikutukset johtivat neljän apinan eutanasiaan varhaisessa vaiheessa heikon terveydentilan vuoksi (vetinen uloste, ruokahaluttomuus, vähentynyt ravinnonotto ja painon lasku); näiden eläinten histopatologisessa tutkimuksessa todettiin paksusuolen krooninen tulehdus ja ohutsuolen suolinukan atrofia. Stafylokokki-infektio todettiin 4 apinalla, joista 3 sai vasteen antibioottihoitoon ja 1 kuoli ilman hoitoa. Lisäksi akuuttiin myelooiseen leukemiaan sopivat löydökset johtivat yhden apinan eutanasiaan; kliiniset havainnot ja kliininen patologia ja/tai kyseisellä eläimellä havaitut luuytimen muutokset olivat yhdenmukaisia immuunisuppression kanssa. Hyvin vähäistä tai lievää sapsenjohtimen 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 annoksella 1 mg/kg/vrk saaneen ryhmän eläimistä havaittua maksansisäisten sappitiehiden proliferaatiota. Suurin haitaton annos (NOAEL) oli 0,1 mg/kg/vrk (0,5-kertainen altistus suhteessa 4 mg:n kliiniseen annokseen).

#### Geenitoksisuus/karsinogeenisuus

Pomalidomidi ei ollut mutageeninen bakteerien ja nisäkäsolujen mutaatiomäärityksissä. Se ei myöskään indusoinut kromosomipoikkeavuuksia ihmisen ääreisveren lymfosyyteissä tai mikrotumien muodostusta rottien luuytimen polykromaattisissa erytrosyyteissä, kun rotille annetut vuorokausiannokset olivat enimmillään 2000 mg/kg. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

#### Hedelmällisyys ja varhainen alkion kehitys

Pomalidomidia annettiin rotilla tehdyssä hedelmällisyyttä ja varhaista alkion kehitystä koskevassa tutkimuksessa uroksille ja naaraille annoksina 25, 250 ja 1000 mg/kg/vrk. Kohdun tutkimuksessa 13. tiineyspäivänä havaittiin elinkykyisten alkioiden keskimääräistä vähenemistä sekä implantaation jälkeisten alkionmenetysten lisääntymistä kaikilla annostasoilla. Siksi suurin haitaton annos (NOAEL) näiden havaittujen vaikutusten osalta oli < 25 mg/kg/vrk (AUC<sub>24h</sub>-arvo tällä pienimmällä tutkitulla annoksella oli 39960 ng•h/ml (nanogramma.tunti/millilitra) ja altistus 99-kertainen suhteessa 4 mg:n kliiniseen annokseen). Kun tässä tutkimuksessa hoitoa saaneita uroksia pariuutettiin 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 1000 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 1000 mg/kg/vrk. NOAEL kehitystoksisuuden osalta oli < 25 mg/kg/vrk (AUC<sub>24h</sub>-arvo 17. tiineyspäivänä tällä pienimmällä tutkitulla annoksella oli 34340 ng•h/ml ja altistustaso 85-kertainen suhteessa 4 mg:n kliiniseen annokseen). Annokset 10–250 mg/kg aiheuttivat kaniineille alkion ja sikiön kehitykseen liittyviä epämuodostumia. Sydämen poikkeavuuksien havaittiin lisääntyvän kaikilla annoksilla, ja ne lisääntyivät merkittävästi annoksella 250 mg/kg/vrk. Annoksilla 100 ja 250 mg/kg/vrk todettiin implantaation jälkeisten alkionmenetysten vähäistä lisääntymistä ja sikiöiden painon vähäistä laskua. Annoksella 250 mg/kg/vrk havaittiin seuraavia sikiön epämuodostumia: raajojen poikkeavuudet (koukistuneet ja/tai kiertyneet etu- ja/tai takaraajat, irrallinen tai puuttuva varvas) ja niihin liittyvät luuston epämuodostumat (luutumaton kämmenluu, varvasluun ja kämmenluun poikkeava suunta, puuttuva varvas, luutumaton varvasluu ja lyhyt, luutumaton tai taipunut sääriluu); kohtalainen aivojen sivukammion laajentuma, oikean solisvaltimon poikkeava sijainti, keuhkojen keskilohkon puuttuminen, normaalia alempi munuaisten sijainti, poikkeava maksan rakenne, epätäydellinen tai luutumaton lantio, ylimääräisten torakaalisten kylkiluiden keskimääräinen lisääntyminen ja luutuneiden nilkkaaluiden keskimääräinen väheneminen. Annoksilla 100 ja 250 mg/kg/vrk havaittiin lievää emon painon nousun vähentymistä, merkityksellistä triglyseridiarvojen pienentymistä ja merkityksellistä pernan absoluuttisen ja suhteellisen painon laskua. Emon NOAEL oli 10 mg/kg/vrk ja alkion/sikiön kehityksen NOAEL < 10 mg/kg/vrk (AUC<sub>24h</sub>-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:

Mannitoli  
Esigelatinoitu tärkkelys  
Natriumstearyylifumaraatti

#### Kapselin kuori:

1 mg:n kapselin kuori sisältää liivatetta, titaaniidioksidia (E 171), indigotiinia (E 132), keltaista rautaoksidia (E 172) sekä valkoista ja mustaa mustetta.

#### Painomuste:

1 mg:n kapselin kuori: Valkoinen muste: shellakka, titaaniidioksidi (E 171), simetikoni, propyleeniglykoli (E 1520) ja ammoniumhydroksidi (E 527). Musta muste: shellakka, musta rautaoksidi (E 172), propyleeniglykoli (E 1520) ja ammoniumhydroksidi (E 527).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

30 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Kapselit on pakattu polyvinyylidikloridista (PVC) / polyklooritrifluorieteenistä (PCTFE) valmistettuihin läpipainopakkauksiin, joissa on alumiininen läpipainokalvo.

Pakkauskoko on 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.

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

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Iso-Britannia

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/850/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05 elokuuta 2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27/08/2013

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imnovid 2 mg kapselit, kovat

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 2 mg pomalidomidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Imnovid 2 mg kapseli, kova: Tummansininen, läpinäkymätön kansiosa ja oranssi, läpinäkymätön runko-osa, painatus ”POML 2 mg” valkoisella musteella, koko 2, kova liivatekapseli.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Imnovid 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.

#### Annostus

Imnovidin suositeltu aloitusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa suun kautta 28 vuorokauden pituisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21. Deksametasonin suositeltu annos on 40 mg suun kautta kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1, 8, 15 ja 22.

Antoa jatketaan tai muutetaan kliinisten ja laboratoriolöydösten mukaan.

Hoito on keskeytettävä, jos sairaus etenee.

#### Pomalidomidiannoksen muuttaminen tai hoidon keskeyttäminen

Ohjeet annoksen pienentämiseen ja hoidon keskeyttämiseen pomalidomidiin liittyvien hematologisten haittavaikutusten yhteydessä on esitetty seuraavassa taulukossa:

- *Ohjeet pomalidomidiannoksen muuttamiseen*

Toksisuus	Annosmuutos
<b>Neutropenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC* &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l tai kuumeinen neutropenia (kuumetta ≥ 38,5 °C ja ANC &lt; 1 x 10<sup>9</sup>/l)</li> </ul>	Keskeytä pomalidomidihoito, seuraa TVK:ta** viikoittain.

• ANC palaa arvoon $\geq 1 \times 10^9/l$	Jatka pomalidomidihoitoa annoksella 3 mg vuorokaudessa.
• Tämän jälkeen aina, kun arvo pienenee $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä pomalidomidihoito.
• ANC palaa arvoon $\geq 1 \times 10^9/l$	Jatka pomalidomidihoitoa annoksella, joka on 1 mg:n pienempi kuin edellinen annos.
<b><u>Trombosytopenia</u></b> • Trombosyyttimäärä $< 25 \times 10^9/l$	Keskeytä pomalidomidihoito, seuraa TVK:ta** viikoittain.
• Trombosyyttimäärä palaa arvoon $\geq 50 \times 10^9/l$	Jatka pomalidomidihoitoa annoksella 3 mg vuorokaudessa.
• Tämän jälkeen aina, kun arvo pienenee $< 25 \times 10^9/l$	Keskeytä pomalidomidihoito.
• Trombosyyttimäärä palaa arvoon $\geq 50 \times 10^9/l$	Jatka pomalidomidihoitoa annoksella, joka on 1 mg:n pienempi kuin edellinen annos.

\*ANC – absoluuttinen neutrofiilimäärä; \*\*TVK – täydellinen verenkuva

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

Neutropenian ilmaantuessa lääkärin on harkittava kasvutekijöiden käyttöä.

Jos esiintyy muita 3. tai 4. asteen haittavaikutuksia ja niiden arvioidaan liittyvän pomalidomidiin, keskeytä hoito. Kun haittavaikutus on lieventynyt lääkärin arvion mukaan  $\leq 2$ . asteeseen, aloita hoito uudelleen annoksella, joka on 1 mg:n edellistä annosta pienempi.

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

- *Ohjeet deksametasoniannoksen muuttamiseen*

<b>Toksisuus</b>	<b>Annosmuutos</b>
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 yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
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 yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Lihashyökkäys $\geq 2$ . asteen	Keskeytä hoito, kunnes lihashyökkäys $\leq 1$ . asteen. Jatka yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Hyperglykemia $\geq 3$ . asteen	Pienennä annosta yhdellä annostasolla. Hoida tarvittaessa insuliinilla tai suun kautta annettavilla verensokeria alentavilla lääkkeillä.
Akuutti haimatulehdus	Keskeytä deksametasonihoito.

<b>Toksisuus</b>	<b>Annosmuutos</b>
Muut $\geq 3$ . asteen deksametasoniin liittyvät haittavaikutukset	Keskeytä deksametasonihoito, kunnes haittavaikutus lievenee $\leq 2$ . asteeseen. Jatka yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.

Deksametasonin annostasomuutokset:

Annostasomuutokset  $\leq 75$ -vuotiaille: aloitusannos: 40 mg; annostaso -1: 20 mg; annostaso -2: 10 mg kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin vuorokausina 1, 8, 15 ja 22.

Annostasomuutokset  $> 75$ -vuotiaille: aloitusannos: 20 mg; annostaso -1: 12 mg; annostaso -2: 8 mg kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin vuorokausina 1, 8, 15 ja 22.

Jos toksisuuden häviäminen kestää yli 14 vuorokautta, deksametasoniannosta on pienennettävä yhdellä annostasolla.

#### Erityiset potilasryhmät

##### Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Imnovid -valmistetta 0–17 vuoden ikäisten lasten multippelin myelooman hoidossa.

##### Äkkäät potilaat

Pomalidomidiannoksen säätäminen ei ole tarpeen. Deksametasonin aloitusannos  $> 75$ -vuotiaille potilaille on 20 mg kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin vuorokausina 1, 8, 15 ja 22.

##### Munuaisten vajaatoiminta

Pomalidomidia ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan keski- vaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma oli  $< 45$  ml/min. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava huolellisesti haittavaikutusten havaitsemiseksi.

##### Maksan vajaatoiminta

Pomalidomidia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden kokonaisbilirubiinipitoisuus seerumissa oli  $> 2,0$  mg/dl. Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava huolellisesti haittavaikutusten havaitsemiseksi.

##### Antotapa

Suun kautta.

Imnovid otetaan joka päivä samaan aikaan päivästä. Kapseleita ei saa avata, rikkoa eikä pureskella (ks. kohta 6.6). Lääkevalmiste on nieltävä kokonaisuutena, mieluiten veden kanssa, joko ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Jos potilas jonakin päivänä unohtaa ottaa Imnovid -annoksen, hänen tulee ottaa seuraavana päivänä normaali määrätty annos aikataulun mukaisesti. Potilaat eivät saa säätää annosta edellisinä päivinä unohdettujen annosten korvaamiseksi.

#### **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 edellytetyjä raskaudenehkäisyytoimenpiteitä (ks. kohta 4.4)
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### Teratogeenisuus

Pomalidomidia ei saa ottaa raskauden aikana, koska sillä oletetaan olevan teratogeeninen vaikutus. Pomalidomidi muistuttaa rakenteeltaan talidomidia. Talidomidin tiedetään olevan ihmiselle



teratogeeninen aine, joka aiheuttaa vaikea-asteisia hengenvaarallisia syntymävaurioita. Pomalidomidin todettiin olevan teratogeeninen sekä rotille että kaniineille, kun sitä annettiin tärkeimmän organogeenisvaiheen 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  $\geq 50$  vuotta ja luonnollisesti amenorreeinen  $\geq 1$  vuoden\*
- ennenaikainen munasarjojen vajaatoiminta, jonka gynekologian erikoislääkäri on varmistanut
- aiemmin suoritettu salpingo-ooforektomia tai hysterektomia
- XY-genotyyppi, Turnerin oireyhtymä, kohdun puuttuminen.

\*Amenorrea syöpähoidon jälkeen tai imetyksen aikana ei sulje pois raskauden mahdollisuutta.

#### 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 4 viikkoa ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja 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 raskauden ehkäisyn käytön aloittamisen tarpeen heti pomalidomidin määräämisen jälkeen, raskaustestin ollessa negatiivinen
- hän ymmärtää ja hyväksyy 4 viikon välein tehtävän raskaustestin välttämättömyyden lukuun ottamatta tapauksia, joissa munanjohdinsterilisaatio on varmistettu
- hän myöntää ymmärtävänsä pomalidomidin käyttöön liittyvät vaarat ja välttämättömät varotoimet.

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

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

Pomalidomidia käyttävien miespotilaiden osalta farmakokineettiset tiedot ovat osoittaneet, että pomalidomidia esiintyy ihmisen siemennesteessä. Varotoimena kaikkien pomalidomidia käyttävien miespotilaiden on täytettävä seuraavat ehdot:

- hänen on ymmärrettävä odotettava teratogeeninen vaara, mikäli hän on sukupuolisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi
- hänen on ymmärrettävä kondomin käytön välttämättömyys, mikäli hän on sukupuolisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi, ja joka ei käytä tehokasta raskaudenehkäisyä, hoidon aikana sekä 7 päivän ajan hoitotaun alkamisesta ja/tai hoidon loppumisesta. Miesten, joille on tehty vasektomia, on käytettävä kondomia ollessaan yhdynnässä raskaana olevan naisen kanssa, 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 yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää 4 viikkoa ennen hoitoa, hoidon aikana ja 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 laskimotromboemboliariskin vuoksi suun kautta otettavia yhdistelmäehkäisytabletteja ei suositella (ks. myös kohta 4.5). Jos potilas käyttää suun kautta otettavaa yhdistelmäehkäisyvalmistetta, potilaan tulee siirtyä käyttämään jotakin edellä mainituista luotettavista menetelmistä.

Laskimotromboembolia on mahdollinen 4–6 viikkoa suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön lopettamisen jälkeen. Ehkäisyyn käytettävien steroidien teho saattaa heikentyä, jos niitä käytetään samanaikaisesti deksametasonin kanssa (ks. kohta 4.5).

Implantteihin ja levonorgestreeliä vapauttaviin kohdunsisäisiin ehkäisimiin liittyy lisääntynyt infektiovaara paikalleen asetuksen yhteydessä sekä epäsäännöllinen emätinverenvuoto.

Antibioottiprofylaksiaa tulee harkita erityisesti neutropeniaa sairastavilla potilailla.

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

### Raskaustesti

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

### Ennen hoidon aloittamista

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

### Seuranta ja hoidon päättäminen

Lääketieteellisesti valvottu raskaustesti on toistettava 4 viikon välein, mukaan lukien 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.

### Miehet

Pomalidomidia esiintyy ihmisen siemennesteessä hoidon aikana. Varotoimena ja ottaen huomioon erityiset väestöryhmät, joilla on mahdollisesti pidentynyt eliminaatioaika, esim. munuaisten vajaatoimintaa sairastavat, kaikkien pomalidomidia ottavien miespotilaiden mukaan lukien niiden, joille on tehty vasktomia, on käytettävä kondomia hoidon ja hoitotaukojen aikana sekä 7 päivän ajan

hoidon päättymisen jälkeen, mikäli heidän kumppaninsa on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä ehkäisyä.

Miespotilaat eivät saa luovuttaa siittiöitä tai spermaa hoidon aikana (mukaan lukien hoitotaukojen aikana) eikä pomalidomidihoidon päättymistä seuraavien 7 päivän aikana.

#### Lisävarotoimet

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

Potilaat eivät saa luovuttaa verta, siittiöitä tai spermaa hoidon aikana (mukaan lukien hoitotaukojen aikana) eikä pomalidomidihoidon päättymistä seuraavien 7 päivän aikana.

#### 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 raskaudenehkäisyyden liittyvistä tarkoin noudatettavista toimenpiteistä, jotka on määritetty raskauden ehkäisyohjelmassa sekä annettava potilaalle asianmukainen koulutusopas, potilaskortti ja/tai vastaava kansallisesti käytössä olevan potilaskorttijärjestelmän mukaisesti. Kunkin maan kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitusti käyttöön on otettu kansallinen lääkkeen määräämiseen ja toimittamiseen liittyvä kontrollijärjestelmä. Kontrollijärjestelmä käsittää potilaskortin ja/tai vastaavan menetelmän käytön lääkkeen määräämiseen ja/tai toimittamiseen kontrollia varten sekä tarkkojen käyttöaihetta koskevien tietojen keräämisen kyseisellä alueella tapahtuvan käyttöaiheesta poikkeavan käytön seuraamista varten. Raskaustestin, lääkkeen määräämiseen ja lääkkeen toimittamiseen tulisi tapahtua mieluiten samana päivänä. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pomalidomidi tulee toimittaa 7 vuorokauden kuluessa lääkkeen määräämisestä ja lääkärin valvoman raskaustestin negatiivisen tuloksen jälkeen. Lääkettä saa määrätä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, enintään 4 viikon hoitojaksoa varten. Muille potilaille lääkettä saa määrätä enintään 12 viikon hoitojaksoa varten.

#### Hematologiset tapahtumat

Neutropenia oli yleisimmin raportoitu 3. tai 4. asteen hematologinen haittavaikutus potilailla, joilla oli relapsoitunut/refraktorinen multippeli myelooma. Seuraavaksi yleisimmin raportoituja olivat anemia ja trombosytopenia. Potilaita tulee seurata hematologisten haittavaikutusten, etenkin neutropenian, havaitsemiseksi. Potilaita on kehoitettava raportoimaan kuumejaksoista välittömästi. Lääkärin on tarkkailtava potilasta verenvuodon, mukaan lukien nenäverenvuodon, havaitsemiseksi, etenkin jos muiden samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden tiedetään lisäävän verenvuodon riskiä. 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 yhdessä deksametasonin kanssa saaville potilaille on kehittynyt laskimotromboembolisia tapahtumia (pääasiassa syviä laskimotrombooseja ja keuhkoemboliaa) ja valtimotromboositapahtumia. 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 käsivarren tai jalan turvotusta. Antikoagulanttihoitoa (ellei vasta-aiheinen) suositellaan (esim. asetyylilisilyylihappona, varfariinia, hepariinia tai klopidogreeliä), varsinkin jos potilailla on lisäksi muita tromboottisia riskitekijöitä. Päätös profylaktisista antitromboottisista toimenpiteistä tulee tehdä yksittäisen potilaan taustalla olevien riskitekijöiden huolellisen arvioinnin jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa potilaat saivat profylaktisesti asetyylilisilyylihappona tai vaihtoehtoista antitromboottista hoitoa. Erytropoieettisten lääkeaineiden käyttö lisää tromboottisten tapahtumien, kuten tromboembolian, riskiä. Erytropoieettisia lääkeaineita tai muita tromboembolisten tapahtumien riskiä lisääviä lääkeaineita on siksi käytettävä varoen.

#### Perifeerinen neuropatia

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

#### Merkityksellinen sydämen toimintahäiriö

Potilaita, joilla oli merkityksellinen sydämen toimintahäiriö (kongestiivinen sydämen vajaatoiminta [New York Heart Association -luokka III tai IV], sydäninfarkti 12 kuukauden sisällä tutkimuksen alkamisesta tai epästabili tai huonossa hoitotasapainossa oleva angina pectoris), ei otettu mukaan pomalidomidilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin. Kun pomalidomidihoitoa harkitaan tälle potilasryhmälle, on noudatettava asianmukaista varovaisuutta.

#### Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymää saattaa esiintyä. Tuumorilyysioireyhtymälle altteimpia ovat potilaat, joilla on suuri kasvaintaakka ennen hoitoa. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti, ja asianmukaisiin varotoimenpiteet on ryhdyttävä.

#### Muut primaarisyövät

Pomalidomidia saavilla potilailla on raportoitu muita primaarisyöpiä. Lääkärin on sekä ennen hoitoa että hoidon aikana tutkittava potilas huolellisesti muiden primaarisyöpien havaitsemiseksi tavanomaisen syöpäseulonnan avulla ja aloitettava tarvittaessa asianmukainen hoito.

#### Allerginen reaktio

Talidomidi- tai lenalidomidihoidon yhteydessä aiemmin vakavia allergisia reaktioita saaneita potilaita ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin. Tällaiset potilaat voivat olla alttiimpia yliherkkyysoireyhtymille, minkä vuoksi heille ei saa antaa pomalidomidia.

#### 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.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Imnovidin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

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

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Innovidiin

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 altistusta pomalidomidille 104 %:lla (90 %:n luottamusväli [88–122 %]) verrattuna pelkkään pomalidomidin ketokonatsolin yhdistelmäkäyttöön. Jos voimakkaita CYP1A2:n estäjiä (kuten siprofloksasiinia, enoksasiinia ja fluvoksamiinia) annetaan samanaikaisesti pomalidomidin kanssa, potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten ilmaantumisen havaitsemiseksi.

### Deksametasoni

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

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Hedelmällisessä iässä olevat naiset / ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää. Jos pomalidomidihoidon 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 varotoimenä käytettävä kondomia koko hoidon ajan mukaan lukien hoitotaukojen aikana sekä 7 vuorokauden ajan hoidon päättymisen jälkeen, mikäli heidän kumppaninsa on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä ehkäisyä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Raskaus

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

### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö pomalidomidi ihmisen rintamaitoon. Pomalidomidia havaittiin imettävien rottien maidossa, kun valmistetta oli annettu emolle. Pomalidomidin imetettäviin lapsiin kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisuuden vuoksi on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko lääkevalmisteen käyttö ottaen huomioon lääkevalmisteen tärkeys äidille.

### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Imnovidillä on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Pomalidomidin käytön yhteydessä on raportoitu väsymystä, tajunnan tason alenemista, sekavuutta ja heitehuimausta. Jos tällaisia vaikutuksia ilmenee pomalidomidihoidon aikana, potilaita on kehoitettava olemaan ajamatta autoa, käyttämättä koneita tai suorittamatta vaaraa aiheuttavia tehtäviä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat kuuluneet haittavaikutusluokkiin veri- ja imukudos, joita olivat anemia (45,7 %), neutropenia (45,3 %) ja trombosytopenia (27 %), yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat, joita olivat väsymys (28,3 %), kuume (21 %) ja raajojen turvotus (13 %), sekä infektiot, kuten 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 haittavaikutusluokkiin veri ja imukudos, joita olivat neutropenia (41,7 %), anemia (27 %) ja trombosytopenia (20,7 %), infektiot, kuten keuhkokuume (9 %), sekä yleisoireet ja antopaikassa

todettavat haitat, joita olivat väsymys (4,7 %), kuume (3 %) ja raajojen turvotus (1,3 %). Yleisimmin raportoitu vakava haittavaikutus oli keuhkokuume (9,3 %). Muita raportoituja vakavia haittavaikutuksia olivat kuumeinen neutropenia (4,0 %), neutropenia (2,0 %), trombosytopenia (1,7 %) ja laskimoiden tromboemboliset tapahtumat (1,7 %).

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

#### Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Satunnaistetussa tutkimuksessa (CC-4047-MM-003) 302 relapsoitunutta ja refraktorista multipplia myeloomaa sairastavaa potilasta altistettiin 4 mg:n pomalidomidiannoksille kerran vuorokaudessa 21 vuorokauden ajan kunkin 28 vuorokauden mittaisen syklin aikana yhdistelmänä pienen viikoittaisen deksametasoniannoksen kanssa.

Kaikki haittavaikutukset ja 3. tai 4. asteen haittavaikutukset, joita on todettu pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla, on lueteltu jäljempänä elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat tutkimuksen CC-4047-MM-003 pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneessa ryhmässä raportoituihin esiintyvyyksiin (n = 302). Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmä- ja yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyydet on määritetty voimassa olevien ohjeistojen mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ja melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ).

<b>Elinjärjestelmä /Preferred Term</b>	<b>Kaikki haittavaikutukset/yleisyys</b>	<b>3.–4. asteen haittavaikutukset/yleisyys</b>
<b>Infektiot</b>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Keuhkokuume</p> <p><b><u>Yleinen</u></b> Neutropeeninen sepsis Pesäkekeuhkokuume Keuhkoputkitulehdus Hengitystieinfektio Ylähengitystieinfektio Nenänielun tulehdus</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Neutropeeninen sepsis Keuhkokuume Pesäkekeuhkokuume Hengitystieinfektio Ylähengitystieinfektio</p> <p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Keuhkoputkitulehdus</p>
<b>Veri ja imukudos</b>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Neutropenia Trombosytopenia Leukopenia Anemia</p> <p><b><u>Yleinen</u></b> Kuumeinen neutropenia</p>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Neutropenia Trombosytopenia Anemia</p> <p><b><u>Yleinen</u></b> Kuumeinen neutropenia Leukopenia</p>

<b>Elinjärjestelmä /Preferred Term</b>	<b>Kaikki haittavaikutukset/yleisyys</b>	<b>3.–4. asteen haittavaikutukset/yleisyys</b>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Vähentynyt ruokahalu</p> <p><b><u>Yleinen</u></b> Hyperkalemia Hyponatremia</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Hyperkalemia Hyponatremia</p> <p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Vähentynyt ruokahalu</p>
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Sekavuustila</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Sekavuustila</p>
<b>Hermosto</b>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Alentunut tajunnan taso Perifeerinen sensorinen neuropatia Heitehuimaus Vapina</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Alentunut tajunnan taso</p> <p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Perifeerinen sensorinen neuropatia Heitehuimaus Vapina</p>
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Kiertohuimaus</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Kiertohuimaus</p>
<b>Verisuonisto</b>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Syvä laskimotromboosi</p>	<p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Syvä laskimotromboosi</p>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Hengenahdistus Yskä</p> <p><b><u>Yleinen</u></b> Keuhkoembolia</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Hengenahdistus</p> <p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Keuhkoembolia Yskä</p>

<b>Elinjärjestelmä /Preferred Term</b>	<b>Kaikki haittavaikutukset/yleisyys</b>	<b>3.–4. asteen haittavaikutukset/yleisyys</b>
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Ripuli Pahoinvointi Ummetus</p> <p><b><u>Yleinen</u></b> Oksentelu</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Ripuli Oksentelu Ummetus</p> <p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Pahoinvointi</p>
<b>Maksa ja sappi</b>	<p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Hyperbilirubinemia</p>	<p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Hyperbilirubinemia</p>
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Ihottuma Kutina</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Kutina</p>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Luukipu Lihaskrampit</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Luukipu</p> <p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Lihaskrampit</p>
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Munuaisten vajaatoiminta Virtsaampi</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Munuaisten vajaatoiminta</p> <p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Virtsaampi</p>
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Lantiokipu</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Lantiokipu</p>
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Väsymys Kuume Raajojen turvotus</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Väsymys Kuume Raajojen turvotus</p>



<b>Elinjärjestelmä /Preferred Term</b>	<b>Kaikki haittavaikutukset/yleisyys</b>	<b>3.–4. asteen haittavaikutukset/yleisyys</b>
<b>Tutkimukset</b>	<b><u>Yleinen</u></b> Vähentynyt neutrofiilimäärä Vähentynyt veren valkosolumäärä Vähentynyt trombosyyttimäärä Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus	<b><u>Yleinen</u></b> Vähentynyt neutrofiilimäärä Vähentynyt veren valkosolumäärä Vähentynyt trombosyyttimäärä Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus

### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

#### Teratogeenisuus

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

#### Neutropenia ja trombosytopenia

Neutropeniaa esiintyi 45,3 %:lla potilaista, jotka saivat pomalidomidia yhdistelmänä pienen deksametasoniannoksen kanssa saaneessa (Pom + PA deks), ja 19,5 %:lla potilaista, jotka saivat suuren annoksen deksametasonia (SA deks). 3. tai 4. asteen neutropeniaa esiintyi 41,7 %:lla Pom + PA deks -ryhmän potilaista verrattuna 14,8 %:iin SA deks -ryhmässä. Pom + PA deks -ryhmässä neutropenia oli harvoin vakavaa (2,0 %:lla potilaista) eikä se johtanut hoidon lopettamiseen, mutta se liittyi hoidon keskeyttämiseen 21,0 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 7,7 %:lla potilaista.

Kuumeista neutropeniaa esiintyi 6,7 %:lla potilaista Pom + PA deks -ryhmässä, mutta ei yhdelläkään SA deks -ryhmässä. Kaikki tapaukset raportoitiin 3. tai 4. asteen haittavaikutuksina. Kuumeisen neutropenian raportoitiin olleen vakavaa 4,0 %:lla potilaista, ja se liittyi hoidon keskeyttämiseen 3,7 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 1,3 %:lla potilaista. Se ei johtanut lainkaan hoidon lopettamiseen.

Trombosytopeniaa esiintyi 27,0 %:lla potilaista Pom + PA deks -ryhmässä ja 26,8 %:lla SA deks -ryhmässä. Trombosytopenia raportoitiin 3. tai 4. asteen haittavaikutuksena 20,7 %:lla potilaista Pom + PA deks -ryhmässä ja 24,2 %:lla SA deks -ryhmässä. Pom + PA deks -ryhmässä trombosytopenia oli vakavaa 1,7 %:lla potilaista, ja se johti annoksen pienentämiseen 6,3 %:lla potilaista, hoidon keskeyttämiseen 8 %:lla potilaista ja hoidon lopettamiseen 0,7 %:lla potilaista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Infektiot

Infektio oli yleisin ei-hematologinen toksisuus. Infektio ilmaantui 55,0 %:lle potilaista Pom + PA deks -ryhmässä ja 48,3 % potilaista SA deks -verrokkiryhmässä. Noin puolet näistä infektioista raportoitiin 3. tai 4. asteen haittavaikutuksina; 24,0 % Pom + PA deks -ryhmässä ja 22,8 % SA deks -ryhmässä.

Keuhkokuume ja ylähengitystieinfektiot olivat Pom + PA deks -ryhmässä yleisimmin raportoidut infektiot (keuhkokuumetta 10,7 %:lla ja ylähengitystieinfektioita 9,3 %:lla potilaista). Raportoiduista infektioista 24,3 % (2,7 %:lla potilaista) oli vakavia tai kuolemaan johtavia (5. aste). Infektiot johtivat Pom + PA deks -ryhmässä hoidon lopettamiseen 2,0 %:lla potilaista, hoidon keskeyttämiseen 14,3 %:lla potilaista ja annoksen pienentämisen 1,3 %:lla potilaista.

#### Tromboemboliset tapahtumat

Laskimoiden tromboembolisia tapahtumia (VTE) esiintyi 3,3 %:lla potilaista Pom + PA deks -ryhmässä ja 2,0 %:lla SA deks -ryhmässä. 3. tai 4. asteen haittavaikutuksia raportoitiin Pom +

PA deks -ryhmässä 1,3 %:lla potilaista ja SA deks -ryhmässä ei yhdelläkään potilaalla. Vakava laskimon tromboembolinen tapahtuma raportoitiin Pom + PA deks -ryhmässä 1,7 %:lla potilaista. Kuolemaan johtaneita tromboembolisia tapahtumia ei raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, ja yksikään tapahtuma ei johtanut hoidon lopettamiseen.

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).

#### Perifeerinen neuropatia

Potilaita, joilla oli parhailtaan  $\geq 2$ . asteen perifeerinen neuropatia, ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin. Perifeeristä neuropatiaa, jonka vaikeusaste oli enimmäkseen 1. tai 2. aste, esiintyi 12,3 %:lla potilaista Pom + PA deks -ryhmässä ja 10,7 %:lla potilaista SA deks -ryhmässä. Asteen 3 tai 4 reaktioita esiintyi 1,0 %:lla Pom + PA deks -ryhmän potilaista ja 1,3 %:lla SA deks -ryhmän potilaista. Kliinisen tutkimuksen Pom + PA deks -ryhmässä perifeerisen neuropatian ei raportoitu olevan vakavaa, ja perifeerinen neuropatia johti hoidon lopettamiseen 0,3 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4).

Neuropatian ilmaantumisaikajankohdan mediaani oli 2,1 viikkoa (vaihteluväli 0,1–48,3) viikkoa. Ilmaantumisaikajankohdan mediaani oli aikaisempi SA deks -ryhmässä kuin Pom + PA-deks -ryhmässä (1,3 viikkoa vs 2,1 viikkoa).

Ajan mediaani neuropatian korjaantumiseen oli 22,4 viikkoa Pom + PA deks -ryhmässä ja 13,6 viikkoa SA deks -ryhmässä. Alaraja 95 %:n luottamusvälille oli 5,3 viikkoa Pom + PA-deks -ryhmässä ja 2,0 viikkoa SA deks -ryhmässä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä on tutkittu enimmillään 50 mg:n Imnovid -kerta-annoksia ja multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla toistettuja 10 mg:n vuorokausiannoksia kerran päivässä eikä yliannokseen liittyviä vakavia haittavaikutuksia ole raportoitu.

Pomalidomidiyliannoksen hoidosta ei ole erityistä tietoa saatavilla. Ei tiedetä, ovatko pomalidomidi tai sen metaboliitit dialysoitavissa. Yliannostustapauksessa suositellaan elintoimintoja tukevaa hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immuunivasteen muuntajat. ATC-koodi: L04AX06

#### Vaikutusmekanismi

Pomalidomidilla on suora myeloomakasvaimia tappava vaikutus sekä immunomodulatorista aktiivisuutta, ja se estää multippelin myelooman kasvainsolujen kasvua tukevia stroomasoluja. Pomalidomidi estää erityisesti hematopoieettisten kasvainsolujen proliferaatiota ja indusoi niiden apoptoosia. Pomalidomidi lisäksi estää lenalidomidille resistenttien multippelin myelooman solulinjojen proliferaatiota ja indusoi kasvainsolujen apoptoosia synergistisesti deksametasonin kanssa sekä lenalidomidille herkissä että lenalidomidille resistentteissä solulinjoissa. Pomalidomidi tehostaa T-solun ja luonnollisen tappajasolun (NK-solu) soluvälitteistä immunitettia ja estää monosyyttejä

tuottamasta tulehdusta edistäviä sytokiineja (esim. TNF- $\alpha$  ja IL-6). Pomalidomidi estää myös angiogeneesin salpaamalla endoteelisolujen migraation ja adheesion.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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 refraktorisista multippeliamyeloomaa sairastavilla aikuisilla potilailla, jotka olivat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa, mukaan lukien sekä lenalidomidia että bortetsomibia, ja joiden sairaus oli edennyt viimeisimmän hoidon aikana. Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 455 potilasta: 302 Pom + PA deks -ryhmään ja 153 SA deks -ryhmään. Suurin osa potilaista oli miehiä (59 %) ja valkoihoisia (79 %). Kaikkien osallistujien iän mediaani oli 64 vuotta (min. 35 vuotta, maks. 87 vuotta).

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

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli International Myeloma Working Groupin (IMWG:n) kriteerien mukainen elossaolo ilman taudin etenemistä (PFS, Progression Free Survival). Tutkimuksen riippumattoman tarkkailukomitean (Independent Review Adjudication Committee IRAC) IMWG:n kriteerien perusteella tekemän arvion mukaan 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 % ( $\pm$  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 % ( $\pm$  3,63 %).

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

Elossaolo ilman taudin etenemistä ITT-potilasjoukossa on esitetty yhteenvetona taulukossa 1. ITT-potilasjoukon PFS-ajan Kaplan-Meier-käyrä on esitetty kuvassa 1.

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

	<b>Pom + PA deks (N = 302)</b>	<b>SA deks (N = 153)</b>
Elossaolo ilman sairauden etenemistä (PFS, Progression Free Survival), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Sensuroitu, n (%)	138 ( 45,7)	50 ( 32,7)
Eteneminen/kuolema, n (%)	164 ( 54,3)	103 ( 67,3)
Elossaoloaika ilman sairauden etenemistä (viikkoa)		
Mediaani <sup>a</sup>	15,7	8,0
Kaksipuolinen 95 %:n luottamusväli <sup>b</sup>	[13,0, 20,1]	[7,0, 9,0]
Riskitehtyysien suhde (Hazard ratio, HR) (Pom + PA deks: SA deks), kaksipuolinen 95 %:n luottamusväli <sup>c</sup>	0,45 [0,35, 0,59]	

	<b>Pom + PA deks (N = 302)</b>	<b>SA deks (N = 153)</b>
Log-rank-testin kaksipuolinen p-arvo <sup>d</sup>	< 0,001	

IRAC = Independent Review Adjudication Committee; EA = Ei arvioitavissa

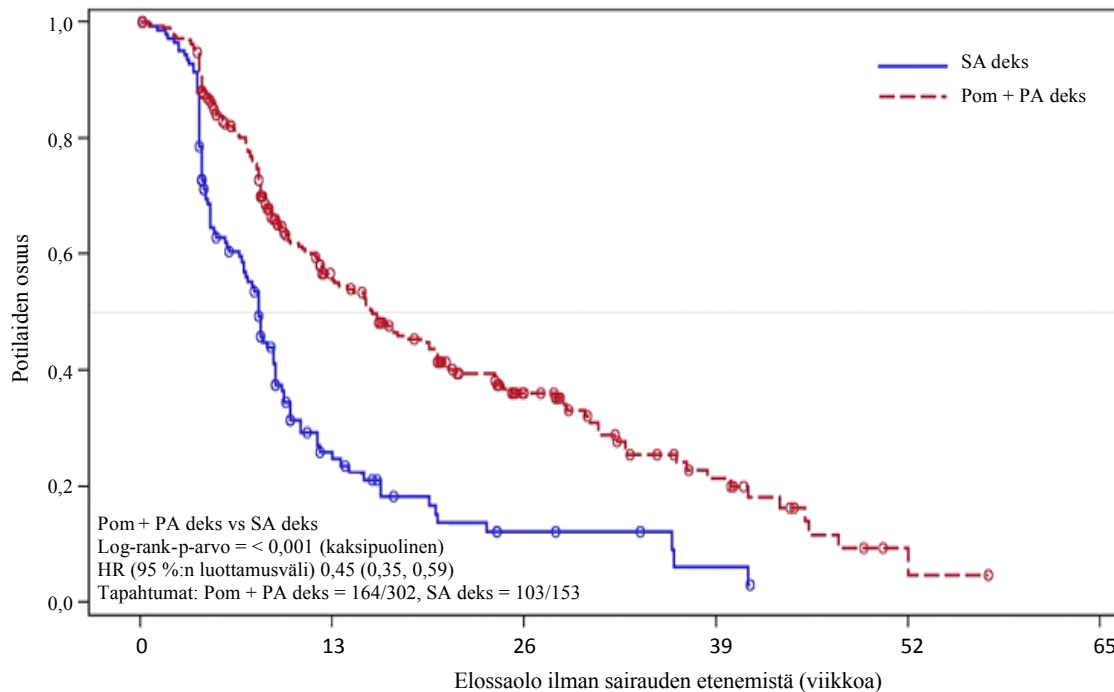
<sup>a</sup> Mediaani perustuu Kaplan-Meier-estimaattiin.

<sup>b</sup> 95 %:n luottamusväli elossaoloajan ilman sairauden etenemistä mediaanille.

<sup>c</sup> Perustuu Coxin suhteellisten riskitehkeyksien malliin, jossa verrataan hoitoryhmiin liittyviä riskikertoimia ositettuna iän ( $\leq 75$  vs  $> 75$ ), sairauden tyyppiin (refraktorinen sekä lenalidomidille että bortetsoimibille vs ei refraktorinen kummallekään lääkkeelle) ja aiempien myeloomahoitojen (= 2 vs  $> 2$ ) mukaan.

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

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



Tietojen katkaisupiste: 7. syyskuuta 2012

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

ITT-potilasjoukon kokonaiselossaolo on esitetty yhteenvetona taulukossa 2. ITT-potilasjoukon kokonaiselossaolon Kaplan-Meier-käyrä on esitetty kuvassa 2.

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

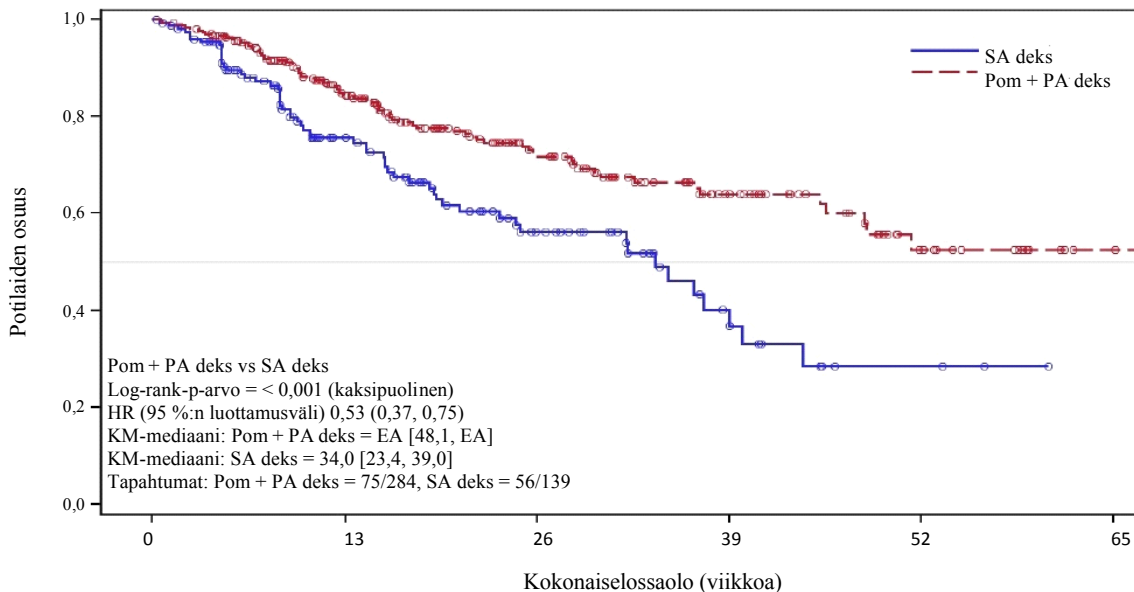
**Taulukko 2: Kokonaiselossaolo: ITT-potilasjoukko**

	Muuttuja	Pom + PA deks (N = 302)	SA deks (N = 153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Sensuroitu	n (%)	226 ( 74,8)	95 ( 62,1)
Kuollut	n (%)	76 ( 25,2)	58 ( 37,9)
Elossaoloaika (viikkoa)	Mediaani <sup>a</sup>	EA	34,0
	Kaksipuolinen 95 %:n luottamusväli <sup>b</sup>	[48,1, EA]	[23,4, 39,9]
Riskitiheyksien suhde (Hazard Ratio, HR) (Pom + PA deks: SA deks) [Kaksipuolinen 95 %:n luottamusväli <sup>c</sup> ]		0,53 [0,37, 0,74]	
Log-rank-testin kaksipuolinen p-arvo <sup>d</sup>		< 0,001	

EA = Ei arvioitavissa

<sup>a</sup> Mediaani perustuu Kaplan-Meier-estimaattiin.<sup>b</sup> 95 %:n luottamusväli kokonaiselossaoloajan mediaanille.<sup>c</sup> Perustuu Coxin suhteellisten riskien malliin, jossa verrataan hoitoryhmiin liittyviä riskikertoimia.<sup>d</sup> p-arvo perustuu osittamattomaan log-rank-testiin.

Tietojen katkaisupiste: 7. syyskuuta 2012

**Kuva 2: Kokonaiselossaolon Kaplan-Meier-käyrä (ITT-potilasjoukko)**

Katkaisupiste: 7. syyskuuta 2012

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Innovid-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien multipppelin myelooman hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Pomalidomidi imeytyy siten, että huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) plasmassa saavutetaan 2–3 tunnissa. Suun kautta annetusta kerta-annoksesta imeytyy vähintään 73 %. Systeeminen altistus (AUC)

pomalidomidille suurenee suunnilleen lineaarisesti ja suhteessa annokseen. Toistettujen annosten jälkeen pomalidomidin elimistöön kertymisen suhde on AUC-arvon perusteella 27–31 %.

Pomalidomidin antaminen yhdessä runsasrasvaisen ja -kalorisen aterian kanssa hidastaa imeytymisnopeutta ja pienentää plasman huippupitoisuutta noin 25 %, mutta sillä on hyvin vähäinen vaikutus imeytymiseen yleensä (systeeminen altistus pienenee 8 %). Pomalidomidi voidaan siis antaa ruokailuista riippumatta.

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

Pomalidomidi oli pääasiallinen verenkierrassa 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 seuraava glukuronidaatio tai hydrolyysi. CYP1A2 ja CYP3A4 tunnistettiin pomalidomidin CYP-välitteiseen hydroksylaatioon *in vitro* osallistuviksi ensisijaisiksi entsyymeiksi. Myös CYP2C19- ja CYP2D6-entsyymien havaittiin osallistuvan vähäisessä määrin. Pomalidomidi on myös P-glykoproteiinin substraatti *in vitro*. Pomalidomidin samanaikaisella annolla voimakkaan CYP3A4/5:n ja P-glykoproteiinin estäjän ketokonatsolin tai voimakkaan CYP3A4/5:n indusoijan karbamatsepiinin kanssa ei ollut kliinisesti oleellista vaikutusta pomalidomidialtistukseen. Pomalidomidin samanaikainen anto voimakkaan CYP1A2:n estäjän fluvoksamiinin kanssa ketokonatsolihoiton aikana lisäsi altistusta pomalidomidille 104 % (90 %:n luottamusväli [88–122 %]) verrattuna pomalidomidin ja ketokonatsolin yhdistelmään. Jos voimakkaita CYP1A2:n estäjiä (kuten siprofloksasiinia, enoksasiinia ja fluvoksamiinia) annetaan samanaikaisesti pomalidomidin kanssa, potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten havaitsemiseksi.

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 lääkkeiden välisiä 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 multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla noin 7,5 tuntia. Pomalidomidin keskimääräinen kokonaispuhdistuma (CL/F) elimistöstä on noin 7–10 l/h.

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

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

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

#### Pediatriset potilaat

Pomalidomidin annosta pediatrialle tai nuorille (< 18-vuotiaille) tutkittaville ei ole tietoja saatavilla.

#### Iäkkäät potilaat

Iäkkäitä potilaita koskevia farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla. Kliinisissä tutkimuksissa pomalidomidille altistettujen iäkkäiden (> 65-vuotiaiden) potilaiden annostusta ei ollut tarpeen säätää. Ks. kohta 4.2.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Pomalidomidia ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla.

#### Maksan vajaatoiminta

Pomalidomidia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Toistuvan altistuksen toksikologiaa koskevat tutkimukset

Rotat sietivät hyvin kroonisen altistuksen pomalidomidille annoksilla 50, 250 ja 1000 mg/kg/vrk 6 kuukauden ajan. Haittavaikutuksia ei havaittu edes vuorokausiannoksilla 1000 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 hematopoeettiseen/lymforetikulaariseen järjestelmään. Apinoilla tehdyssä 9 kuukauden pituisessa tutkimuksessa, jossa käytetyt annokset olivat 0,05, 0,1 ja 1 mg/kg/vrk, kuudelle annoksen 1 mg/kg/vrk saaneelle eläimelle tehtiin varhaisvaiheessa eutanasia sairastavuuden vuoksi, minkä syynä pidettiin suuren pomalidomidialtistuksen (15-kertainen altistus 4 mg:n kliiniseen annokseen verrattuna) immunosuppressiivisia vaikutuksia (stafylokokki-infektio, ääreisveren lymfosyyttimäärän lasku, krooninen paksusuolitulehdus, histologinen imukudosniukkuus ja luuytimen soluvaje). Nämä immunosuppressiiviset vaikutukset johtivat neljän apinan eutanasiaan varhaisessa vaiheessa heikon terveydentilan vuoksi (vetinen uloste, ruokahaluttomuus, vähentynyt ravinnonotto ja painon lasku); näiden eläinten histopatologisessa tutkimuksessa todettiin paksusuolen krooninen tulehdus ja ohutsuolen suolinukan atrofia. Stafylokokki-infektio todettiin 4 apinalla, joista 3 sai vasteen antibioottihoitoon ja 1 kuoli ilman hoitoa. Lisäksi akuuttiin myelooiseen leukemiaan sopivat löydökset johtivat yhden apinan eutanasiaan; kliiniset havainnot ja kliininen patologia ja/tai kyseisellä eläimellä havaitut luuytimen muutokset olivat yhdenmukaisia immuunisuppression kanssa. Hyvin vähäistä tai lievää sapsenjohtimen 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 annoksella 1 mg/kg/vrk saaneen ryhmän eläimistä havaittua maksansisäisten sappitiehyiden proliferaatiota. Suurin haitaton annos (NOAEL) oli 0,1 mg/kg/vrk (0,5-kertainen altistus suhteessa 4 mg:n kliiniseen annokseen).

#### Geenitoksisuus/karsinogeenisuus

Pomalidomidi ei ollut mutageeninen bakteerien ja nisäkäsolujen mutaatiomäärityksissä. Se ei myöskään indusoinut kromosomipoikkeavuuksia ihmisen ääreisveren lymfosyyteissä tai mikrotumien muodostusta rottien luuytimen polykromaattisissa erytrosyyteissä, kun rotille annetut vuorokausiannokset olivat enimmillään 2000 mg/kg. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

#### Hedelmällisyys ja varhainen alkion kehitys

Pomalidomidia annettiin rotilla tehdyssä hedelmällisyyttä ja varhaista alkion kehitystä koskevassa tutkimuksessa uroksille ja naaraille annoksina 25, 250 ja 1000 mg/kg/vrk. Kohdun tutkimuksessa 13. tiineyspäivänä havaittiin elinkykyisten alkioiden keskimääräistä vähenemistä sekä implantaation jälkeisten alkionmenetysten lisääntymistä kaikilla annostasoilla. Siksi suurin haitaton annos (NOAEL) näiden havaittujen vaikutusten osalta oli < 25 mg/kg/vrk (AUC<sub>24h</sub>-arvo tällä pienimmällä tutkitulla annoksella oli 39960 ng•h/ml (nanogramma.tunti/millilitra) ja altistus 99-kertainen suhteessa 4 mg:n kliiniseen annokseen). Kun tässä tutkimuksessa hoitoa saaneita uroksia pariuutettiin 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 1000 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 1000 mg/kg/vrk. NOAEL kehitystoksisuuden osalta oli < 25 mg/kg/vrk (AUC<sub>24h</sub>-arvo 17. tiineyspäivänä tällä pienimmällä tutkitulla annoksella oli 34340 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, varvasluu ja kämmenluun poikkeava suunta, puuttuva varvas, luutumaton varvasluu ja lyhyt, luutumaton tai taipunut sääriluu); kohtalainen aivojen sivukammion laajentuma, oikean solisvaltimon poikkeava sijainti, keuhkojen keskilohkon puuttuminen, normaalia alempi munuaisten sijainti, poikkeava maksan rakenne, epätäydellinen tai luutumaton lantio, ylimääräisten torakaalisten kylkiluiden keskimääräinen lisääntyminen ja luutuneiden nilkkaaluiden keskimääräinen väheneminen. Annoksilla 100 ja 250 mg/kg/vrk havaittiin lievää emon painon nousun vähentymistä, merkityksellistä triglyseridiarvojen pienentymistä ja merkityksellistä pernan absoluuttisen ja suhteellisen painon laskua. Emon NOAEL oli 10 mg/kg/vrk ja alkion/sikiön kehityksen NOAEL < 10 mg/kg/vrk (AUC<sub>24h</sub>-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:

Mannitoli  
Esigelatinoitu tärkkelys  
Natriumstearyylifumaraatti

#### Kapselin kuori:

2 mg:n kapselin kuori sisältää liivatetta, titaanidioksidia (E 171), indigotiinia (E 132), keltaista rautaoksidia (E 172), erytrosiinia (E 127) ja valkoista mustetta.

#### Painomuste:

2 mg:n kapselin kuori: Valkoinen muste: shellakka, titaanidioksidi (E 171), simetikoni, propyleeniglykoli (E 1520) ja ammoniumhydroksidi (E 527).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.



### **6.3 Kestoaika**

30 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Kapselit on pakattu polyvinyylidikloridista (PVC) / polyklooritrifluorieteenistä (PCTFE) valmistettuihin läpipainopakkauksiin, joissa on alumiininen läpipainokalvo.

Pakkauskoko on 21 kapselia.

### **6.7 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.

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

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Iso-Britannia

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/850/002

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05 elokuuta 2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27/08/2013

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imnovid 3 mg kapselit, kovat

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 3 mg pomalidomidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Imnovid 3 mg kapseli, kova: Tummansininen, läpinäkymätön kansiosa ja vihreä, läpinäkymätön runko-osa, painatus ”POML 3 mg” valkoisella musteella, koko 2, kova liivatekapseli.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Imnovid 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.

#### Annostus

Imnovidin suositeltu aloitusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa suun kautta 28 vuorokauden pituisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21. Deksametasonin suositeltu annos on 40 mg suun kautta kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1, 8, 15 ja 22.

Antoa jatketaan tai muutetaan kliinisten ja laboratoriolöydösten mukaan.

Hoito on keskeytettävä, jos sairaus etenee.

#### Pomalidomidiannoksen muuttaminen tai hoidon keskeyttäminen

Ohjeet annoksen pienentämiseen ja hoidon keskeyttämiseen pomalidomidiin liittyvien hematologisten haittavaikutusten yhteydessä on esitetty seuraavassa taulukossa:

- *Ohjeet pomalidomidiannoksen muuttamiseen*

Toksisuus	Annosmuutos
<b>Neutropenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC* &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l tai kuumeinen neutropenia (kuumetta ≥ 38,5 °C ja ANC &lt; 1 x 10<sup>9</sup>/l)</li> </ul>	Keskeytä pomalidomidihoito, seuraa TVK:ta** viikoittain.

<ul style="list-style-type: none"> <li>ANC palaa arvoon <math>\geq 1 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Jatka pomalidomidihoitoa annoksella 3 mg vuorokaudessa.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tämän jälkeen aina, kun arvo pienenee <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Keskeytä pomalidomidihoito.
<ul style="list-style-type: none"> <li>ANC palaa arvoon <math>\geq 1 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Jatka pomalidomidihoitoa annoksella, joka on 1 mg:n pienempi kuin edellinen annos.
<p><b><u>Trombosytopenia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trombosyyttimäärä <math>&lt; 25 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Keskeytä pomalidomidihoito, seuraa TVK:ta** viikoittain.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Trombosyyttimäärä palaa arvoon <math>\geq 50 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Jatka pomalidomidihoitoa annoksella 3 mg vuorokaudessa.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tämän jälkeen aina, kun arvo pienenee <math>&lt; 25 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Keskeytä pomalidomidihoito.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Trombosyyttimäärä palaa arvoon <math>\geq 50 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Jatka pomalidomidihoitoa annoksella, joka on 1 mg:n pienempi kuin edellinen annos.

\*ANC – absoluuttinen neutrofiilimäärä; \*\*TVK – täydellinen verenkuva

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

Neutropenian ilmaantuessa lääkärin on harkittava kasvutekijöiden käyttöä.

Jos esiintyy muita 3. tai 4. asteen haittavaikutuksia ja niiden arvioidaan liittyvän pomalidomidiin, keskeytä hoito. Kun haittavaikutus on lieventynyt lääkärin arvion mukaan  $\leq 2$ . asteeseen, aloita hoito uudelleen annoksella, joka on 1 mg:n edellistä annosta pienempi.

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

- Ohjeet deksametasoniannoksen muuttamiseen*

<b>Toksisuus</b>	<b>Annosmuutos</b>
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 yhtä annostaso pienemmällä annoksella.
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 yhtä annostaso pienemmällä annoksella.
Lihashyökkäys $\geq 2$ . asteen	Keskeytä hoito, kunnes lihashyökkäys $\leq 1$ . asteen. Jatka yhtä annostaso pienemmällä annoksella.
Hyperglykemia $\geq 3$ . asteen	Pienennä annosta yhdellä annostasolla. Hoida tarvittaessa insuliinilla tai suun kautta annettavilla verensokeria alentavilla lääkkeillä.
Akuutti haimatulehdus	Keskeytä deksametasonihoito.

Toksisuus	Annosmuutos
Muut $\geq 3$ . asteen deksametasoniin liittyvät haittavaikutukset	Keskeytä deksametasonihoito, kunnes haittavaikutus lievenee $\leq 2$ . asteeseen. Jatka yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.

Deksametasonin annostasomuutokset:

Annostasomuutokset  $\leq 75$ -vuotiaille: aloitusannos: 40 mg; annostaso -1: 20 mg; annostaso -2: 10 mg kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin vuorokausina 1, 8, 15 ja 22.

Annostasomuutokset  $> 75$ -vuotiaille: aloitusannos: 20 mg; annostaso -1: 12 mg; annostaso -2: 8 mg kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin vuorokausina 1, 8, 15 ja 22.

Jos toksisuuden häviäminen kestää yli 14 vuorokautta, deksametasoniannosta on pienennettävä yhdellä annostasolla.

#### Erityiset potilasryhmät

##### Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Imnovid -valmistetta 0–17 vuoden ikäisten lasten multippelin myelooman hoidossa.

##### Äkkäät potilaat

Pomalidomidiannoksen säätäminen ei ole tarpeen. Deksametasonin aloitusannos  $> 75$ -vuotiaille potilaille on 20 mg kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin vuorokausina 1, 8, 15 ja 22.

##### Munuaisten vajaatoiminta

Pomalidomidia ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan keski- vaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma oli  $< 45$  ml/min. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava huolellisesti haittavaikutusten havaitsemiseksi.

##### Maksan vajaatoiminta

Pomalidomidia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden kokonaisbilirubiinipitoisuus seerumissa oli  $> 2,0$  mg/dl. Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava huolellisesti haittavaikutusten havaitsemiseksi.

##### Antotapa

Suun kautta.

Imnovid otetaan joka päivä samaan aikaan päivästä. Kapseleita ei saa avata, rikkoa eikä pureskella (ks. kohta 6.6). Lääkevalmiste on nieltävä kokonaisuutena, mieluiten veden kanssa, joko ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Jos potilas jonakin päivänä unohtaa ottaa Imnovid -annoksen, hänen tulee ottaa seuraavana päivänä normaali määrätty annos aikataulun mukaisesti. Potilaat eivät saa säätää annosta edellisinä päivinä unohdettujen annosten korvaamiseksi.

#### **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 edellytetyjä raskaudenehkäisytoimenpiteitä (ks. kohta 4.4)
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### Teratogeenisuus

Pomalidomidia ei saa ottaa raskauden aikana, koska sillä oletetaan olevan teratogeeninen vaikutus. Pomalidomidi muistuttaa rakenteeltaan talidomidia. Talidomidin tiedetään olevan ihmiselle

teratogeeninen aine, joka aiheuttaa vaikea-asteisia hengenvaarallisia syntymävaurioita. Pomalidomidin todettiin olevan teratogeeninen sekä rotille että kaniineille, kun sitä annettiin tärkeimmän organogeneesivaiheen aikana (ks. kohta 5.3).

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

#### Kriteerit naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi

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

- ikä  $\geq 50$  vuotta ja luonnollisesti amenorreeinen  $\geq 1$  vuoden\*
- ennenaikainen munasarjojen vajaatoiminta, jonka gynekologian erikoislääkäri on varmistanut
- aiemmin suoritettu salpingo-ooforektomia tai hysterektomia
- XY-genotyyppi, Turnerin oireyhtymä, kohdun puuttuminen.

\*Amenorrea syöpähoidon jälkeen tai imetyksen aikana ei sulje pois raskauden mahdollisuutta.

#### 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 4 viikkoa ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja 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 raskauden ehkäisyn käytön aloittamisen tarpeen heti pomalidomidin määräämisen jälkeen, raskaustestin ollessa negatiivinen
- hän ymmärtää ja hyväksyy 4 viikon välein tehtävän raskaustestin välttämättömyyden lukuun ottamatta tapauksia, joissa munanjohdinsterilisaatio on varmistettu
- hän myöntää ymmärtävänsä pomalidomidin käyttöön liittyvät vaarat ja välttämättömät varotoimet.

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

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

Pomalidomidia käyttävien miespotilaiden osalta farmakokineettiset tiedot ovat osoittaneet, että pomalidomidia esiintyy ihmisen siemennesteessä. Varotoimena kaikkien pomalidomidia käyttävien miespotilaiden on täytettävä seuraavat ehdot:

- hänen on ymmärrettävä odotettava teratogeeninen vaara, mikäli hän on sukupuolisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi
- hänen on ymmärrettävä kondomin käytön välttämättömyys, mikäli hän on sukupuolisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi, ja joka ei käytä tehokasta raskaudenehkäisyä, hoidon aikana sekä 7 päivän ajan hoitotaun alkamisesta ja/tai hoidon loppumisesta. Miesten, joille on tehty vasektomia, on käytettävä kondomia ollessaan yhdynnässä raskaana olevan naisen kanssa, 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 yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää 4 viikkoa ennen hoitoa, hoidon aikana ja 4 viikkoa pomalidomidihoidon jälkeen ja jopa mahdollisen hoitotauon aikana, ellei potilas sitoudu täydelliseen ja jatkuvaan pidättymiseen sukupuolisesta kanssakäymisestä, mikä varmistetaan kuukausittain. Mikäli potilas ei aiemmin ole käyttänyt luotettavaa ehkäisyä, hänet on ohjattava asianomaiselle lääkärille ehkäisyneuvontaa varten, jotta potilas voi aloittaa ehkäisyn.

Seuraavassa on esimerkkejä sopivista ehkäisymenetelmistä:

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

Pomalidomidia ja deksametasonia käyttävien multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden suurentuneen laskimotromboemboliariskin vuoksi suun kautta otettavia yhdistelmäehkäisytabletteja ei suositella (ks. myös kohta 4.5). Jos potilas käyttää suun kautta otettavaa yhdistelmäehkäisyvalmistetta, potilaan tulee siirtyä käyttämään jotakin edellä mainituista luotettavista menetelmistä.

Laskimotromboembolia on mahdollinen 4–6 viikkoa suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön lopettamisen jälkeen. Ehkäisyyn käytettävien steroidien teho saattaa heikentyä, jos niitä käytetään samanaikaisesti deksametasonin kanssa (ks. kohta 4.5).

Implantteihin ja levonorgestreeliä vapauttaviin kohdunsisäisiin ehkäisimiin liittyy lisääntynyt infektiovaara paikalleen asetuksen yhteydessä sekä epäsäännöllinen emätinverenvuoto.

Antibioottiprofylaksiaa tulee harkita erityisesti neutropeniaa sairastavilla potilailla.

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

### Raskaustesti

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

### Ennen hoidon aloittamista

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

### Seuranta ja hoidon päättäminen

Lääketieteellisesti valvottu raskaustesti on toistettava 4 viikon välein, mukaan lukien 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.

### Miehet

Pomalidomidia esiintyy ihmisen siemennesteessä hoidon aikana. Varotoimena ja ottaen huomioon erityiset väestöryhmät, joilla on mahdollisesti pidentynyt eliminaatioaika, esim. munuaisten vajaatoimintaa sairastavat, kaikkien pomalidomidia ottavien miespotilaiden mukaan lukien niiden, joille on tehty vasektomia, on käytettävä kondomia hoidon ja hoitotaukojen aikana sekä 7 päivän ajan

hoidon päättymisen jälkeen, mikäli heidän kumppaninsa on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä ehkäisyä.

Miespotilaat eivät saa luovuttaa siittiöitä tai spermaa hoidon aikana (mukaan lukien hoitotaukojen aikana) eikä pomalidomidihoidon päättymistä seuraavien 7 päivän aikana.

#### Lisävarotoimet

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

Potilaat eivät saa luovuttaa verta, siittiöitä tai spermaa hoidon aikana (mukaan lukien hoitotaukojen aikana) eikä pomalidomidihoidon päättymistä seuraavien 7 päivän aikana.

#### 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 raskaudenehkäisyyden liittyvistä tarkoin noudatettavista toimenpiteistä, jotka on määritetty raskauden ehkäisyohjelmassa sekä annettava potilaalle asianmukainen koulutusopas, potilaskortti ja/tai vastaava kansallisesti käytössä olevan potilaskorttijärjestelmän mukaisesti. Kunkin maan kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitusti käyttöön on otettu kansallinen lääkkeen määräämiseen ja toimittamiseen liittyvä kontrollijärjestelmä. Kontrollijärjestelmä käsittää potilaskortin ja/tai vastaavan menetelmän käytön lääkkeen määräämiseen ja/tai toimittamiseen kontrollia varten sekä tarkkojen käyttöaihetta koskevien tietojen keräämisen kyseisellä alueella tapahtuvan käyttöaiheesta poikkeavan käytön seuraamista varten. Raskaustestin, lääkkeen määräämiseen ja lääkkeen toimittamiseen tulisi tapahtua mieluiten samana päivänä. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pomalidomidi tulee toimittaa 7 vuorokauden kuluessa lääkkeen määräämisestä ja lääkärin valvoman raskaustestin negatiivisen tuloksen jälkeen. Lääkettä saa määrätä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, enintään 4 viikon hoitojaksoa varten. Muille potilaille lääkettä saa määrätä enintään 12 viikon hoitojaksoa varten.

#### Hematologiset tapahtumat

Neutropenia oli yleisimmin raportoitu 3. tai 4. asteen hematologinen haittavaikutus potilailla, joilla oli relapsoitunut/refraktorinen multippeli myelooma. Seuraavaksi yleisimmin raportoituja olivat anemia ja trombosytopenia. Potilaita tulee seurata hematologisten haittavaikutusten, etenkin neutropenian, havaitsemiseksi. Potilaita on kehoitettava raportoimaan kuumejaksoista välittömästi. Lääkärin on tarkkailtava potilasta verenvuodon, mukaan lukien nenäverenvuodon, havaitsemiseksi, etenkin jos muiden samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden tiedetään lisäävän verenvuodon riskiä. 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 yhdessä deksametasonin kanssa saaville potilaille on kehittynyt laskimotromboembolisia tapahtumia (pääasiassa syviä laskimotrombooseja ja keuhkoemboliaa) ja valtimotromboositapahtumia. 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 käsivarren tai jalan turvotusta. Antikoagulanttihoitoa (ellei vasta-aiheinen) suositellaan (esim. asetyylilisisylihappoa, varfariinia, hepariinia tai klopidogreeliä), varsinkin jos potilailla on lisäksi muita tromboottisia riskitekijöitä. Päätös profylaktisista antitromboottisista toimenpiteistä tulee tehdä yksittäisen potilaan taustalla olevien riskitekijöiden huolellisen arvioinnin jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa potilaat saivat profylaktisesti asetyylilisisylihappoa tai vaihtoehtoista antitromboottista hoitoa. Erytropoieettisten lääkeaineiden käyttö lisää tromboottisten tapahtumien, kuten tromboembolian, riskiä. Erytropoieettisia lääkeaineita tai muita tromboembolisten tapahtumien riskiä lisääviä lääkeaineita on siksi käytettävä varoen.

#### Perifeerinen neuropatia

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

#### Merkityksellinen sydämen toimintahäiriö

Potilaita, joilla oli merkityksellinen sydämen toimintahäiriö (kongestiivinen sydämen vajaatoiminta [New York Heart Association -luokka III tai IV], sydäninfarkti 12 kuukauden sisällä tutkimuksen alkamisesta tai epästabili tai huonossa hoitotasapainossa oleva angina pectoris), ei otettu mukaan pomalidomidilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin. Kun pomalidomidihoidoa harkitaan tälle potilasryhmälle, on noudatettava asianmukaista varovaisuutta.

#### Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymää saattaa esiintyä. Tuumorilyysioireyhtymälle altteimpia ovat potilaat, joilla on suuri kasvaintaakka ennen hoitoa. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti, ja asianmukaisiin varotoimenpiteet on ryhdyttävä.

#### Muut primaarisyövät

Pomalidomidia saavilla potilailla on raportoitu muita primaarisyöpiä. Lääkärin on sekä ennen hoitoa että hoidon aikana tutkittava potilas huolellisesti muiden primaarisyöpien havaitsemiseksi tavanomaisen syöpäseulonnan avulla ja aloitettava tarvittaessa asianmukainen hoito.

#### Allerginen reaktio

Talidomidi- tai lenalidomidihoidon yhteydessä aiemmin vakavia allergisia reaktioita saaneita potilaita ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin. Tällaiset potilaat voivat olla alttiimpia yliherkkyysoireyhtymille, minkä vuoksi heille ei saa antaa pomalidomidia.

#### 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.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Imnovidin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

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

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Innovidiin

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 altistusta pomalidomidille 104 %:lla (90 %:n luottamusväli [88–122 %]) verrattuna pelkkään pomalidomidin ketokonatsolin yhdistelmäkäyttöön. Jos voimakkaita CYP1A2:n estäjiä (kuten siprofloksasiinia, enoksasiinia ja fluvoksamiinia) annetaan samanaikaisesti pomalidomidin kanssa, potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten ilmaantumisen havaitsemiseksi.



### Deksametasoni

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

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Hedelmällisessä iässä olevat naiset / ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää. Jos pomalidomidihoidon 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 varotoimenä käytettävä kondomia koko hoidon ajan mukaan lukien hoitotaukojen aikana sekä 7 vuorokauden ajan hoidon päättymisen jälkeen, mikäli heidän kumppaninsa on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä ehkäisyä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Raskaus

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

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö pomalidomidi ihmisen rintamaitoon. Pomalidomidia havaittiin imettävien rottien maidossa, kun valmistetta oli annettu emolle. Pomalidomidin imetettäviin lapsiin kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisuuden vuoksi on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko lääkevalmisteen käyttö ottaen huomioon lääkevalmisteen tärkeys äidille.

### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Imnovidillä on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Pomalidomidin käytön yhteydessä on raportoitu väsymystä, tajunnan tason alenemista, sekavuutta ja heitehuimausta. Jos tällaisia vaikutuksia ilmenee pomalidomidihoidon aikana, potilaita on kehoitettava olemaan ajamatta autoa, käyttämättä koneita tai suorittamatta vaaraa aiheuttavia tehtäviä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat kuuluneet haittavaikutusluokkiin veri- ja imukudos, joita olivat anemia (45,7 %), neutropenia (45,3 %) ja trombosytopenia (27 %), yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat, joita olivat väsymys (28,3 %), kuume (21 %) ja raajojen turvotus (13 %), sekä infektiot, kuten 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 haittavaikutusluokkiin veri ja imukudos, joita olivat neutropenia (41,7 %), anemia (27 %) ja trombosytopenia (20,7 %), infektiot, kuten keuhkokuume (9 %), sekä yleisoireet ja antopaikassa

todettavat haitat, joita olivat väsymys (4,7 %), kuume (3 %) ja raajojen turvotus (1,3 %). Yleisimmin raportoitu vakava haittavaikutus oli keuhkokuume (9,3 %). Muita raportoituja vakavia haittavaikutuksia olivat kuumeinen neutropenia (4,0 %), neutropenia (2,0 %), trombosytopenia (1,7 %) ja laskimoiden tromboemboliset tapahtumat (1,7 %).

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

#### Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Satunnaistetussa tutkimuksessa (CC-4047-MM-003) 302 relapsoitunutta ja refraktorista multipplia myeloomaa sairastavaa potilasta altistettiin 4 mg:n pomalidomidiannoksille kerran vuorokaudessa 21 vuorokauden ajan kunkin 28 vuorokauden mittaisen syklin aikana yhdistelmänä pienen viikoittaisen deksametasoniannoksen kanssa.

Kaikki haittavaikutukset ja 3. tai 4. asteen haittavaikutukset, joita on todettu pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla, on lueteltu jäljempänä elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat tutkimuksen CC-4047-MM-003 pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneessa ryhmässä raportoituihin esiintyvyyksiin (n = 302). Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmä- ja yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyydet on määritetty voimassa olevien ohjeistojen mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ja melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ).

<b>Elinjärjestelmä /Preferred Term</b>	<b>Kaikki haittavaikutukset/yleisyys</b>	<b>3.–4. asteen haittavaikutukset/yleisyys</b>
<b>Infektiot</b>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Keuhkokuume</p> <p><b><u>Yleinen</u></b> Neutropeeninen sepsis Pesäkekeuhkokuume Keuhkoputkitulehdus Hengitystieinfektio Ylähengitystieinfektio Nenänielun tulehdus</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Neutropeeninen sepsis Keuhkokuume Pesäkekeuhkokuume Hengitystieinfektio Ylähengitystieinfektio</p> <p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Keuhkoputkitulehdus</p>
<b>Veri ja imukudos</b>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Neutropenia Trombosytopenia Leukopenia Anemia</p> <p><b><u>Yleinen</u></b> Kuumeinen neutropenia</p>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Neutropenia Trombosytopenia Anemia</p> <p><b><u>Yleinen</u></b> Kuumeinen neutropenia Leukopenia</p>

Elinjärjestelmä /Preferred Term	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	3.–4. asteen haittavaikutukset/yleisyys
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Vähentynyt ruokahalu</p> <p><b><u>Yleinen</u></b> Hyperkalemia Hyponatremia</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Hyperkalemia Hyponatremia</p> <p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Vähentynyt ruokahalu</p>
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Sekavuustila</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Sekavuustila</p>
<b>Hermosto</b>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Alentunut tajunnan taso Perifeerinen sensorinen neuropatia Heitehuimaus Vapina</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Alentunut tajunnan taso</p> <p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Perifeerinen sensorinen neuropatia Heitehuimaus Vapina</p>
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Kiertohuimaus</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Kiertohuimaus</p>
<b>Verisuonisto</b>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Syvä laskimotromboosi</p>	<p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Syvä laskimotromboosi</p>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Hengenahdistus Yskä</p> <p><b><u>Yleinen</u></b> Keuhkoembolia</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Hengenahdistus</p> <p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Keuhkoembolia Yskä</p>

<b>Elinjärjestelmä /Preferred Term</b>	<b>Kaikki haittavaikutukset/yleisyys</b>	<b>3.–4. asteen haittavaikutukset/yleisyys</b>
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Ripuli Pahoinvointi Ummetus  <b><u>Yleinen</u></b> Oksentelu	<b><u>Yleinen</u></b> Ripuli Oksentelu Ummetus  <b><u>Melko harvinainen</u></b> Pahoinvointi
<b>Maksa ja sappi</b>	<b><u>Melko harvinainen</u></b> Hyperbilirubinemia	<b><u>Melko harvinainen</u></b> Hyperbilirubinemia
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	<b><u>Yleinen</u></b> Ihottuma Kutina	<b><u>Yleinen</u></b> Kutina
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Luukipu Lihaskrampit	<b><u>Yleinen</u></b> Luukipu  <b><u>Melko harvinainen</u></b> Lihaskrampit
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	<b><u>Yleinen</u></b> Munuaisten vajaatoiminta Virtsaampi	<b><u>Yleinen</u></b> Munuaisten vajaatoiminta  <b><u>Melko harvinainen</u></b> Virtsaampi
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	<b><u>Yleinen</u></b> Lantiokipu	<b><u>Yleinen</u></b> Lantiokipu
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<b><u>Hyvin yleinen</u></b> Väsymys Kuume Raajojen turvotus	<b><u>Yleinen</u></b> Väsymys Kuume Raajojen turvotus

<b>Elinjärjestelmä /Preferred Term</b>	<b>Kaikki haittavaikutukset/yleisyys</b>	<b>3.–4. asteen haittavaikutukset/yleisyys</b>
<b>Tutkimukset</b>	<b><u>Yleinen</u></b> Vähentynyt neutrofiilimäärä Vähentynyt veren valkosolumäärä Vähentynyt trombosyyttimäärä Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus	<b><u>Yleinen</u></b> Vähentynyt neutrofiilimäärä Vähentynyt veren valkosolumäärä Vähentynyt trombosyyttimäärä Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus

### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

#### Teratogeenisuus

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

#### Neutropenia ja trombosytopenia

Neutropeniaa esiintyi 45,3 %:lla potilaista, jotka saivat pomalidomidia yhdistelmänä pienen deksametasoniannoksen kanssa saaneessa (Pom + PA deks), ja 19,5 %:lla potilaista, jotka saivat suuren annoksen deksametasonia (SA deks). 3. tai 4. asteen neutropeniaa esiintyi 41,7 %:lla Pom + PA deks -ryhmän potilaista verrattuna 14,8 %:iin SA deks -ryhmässä. Pom + PA deks -ryhmässä neutropenia oli harvoin vakavaa (2,0 %:lla potilaista) eikä se johtanut hoidon lopettamiseen, mutta se liittyi hoidon keskeyttämiseen 21,0 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 7,7 %:lla potilaista.

Kuumeista neutropeniaa esiintyi 6,7 %:lla potilaista Pom + PA deks -ryhmässä, mutta ei yhdelläkään SA deks -ryhmässä. Kaikki tapaukset raportoitiin 3. tai 4. asteen haittavaikutuksina. Kuumeisen neutropenian raportoitiin olleen vakavaa 4,0 %:lla potilaista, ja se liittyi hoidon keskeyttämiseen 3,7 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 1,3 %:lla potilaista. Se ei johtanut lainkaan hoidon lopettamiseen.

Trombosytopeniaa esiintyi 27,0 %:lla potilaista Pom + PA deks -ryhmässä ja 26,8 %:lla SA deks -ryhmässä. Trombosytopenia raportoitiin 3. tai 4. asteen haittavaikutuksena 20,7 %:lla potilaista Pom + PA deks -ryhmässä ja 24,2 %:lla SA deks -ryhmässä. Pom + PA deks -ryhmässä trombosytopenia oli vakavaa 1,7 %:lla potilaista, ja se johti annoksen pienentämiseen 6,3 %:lla potilaista, hoidon keskeyttämiseen 8 %:lla potilaista ja hoidon lopettamiseen 0,7 %:lla potilaista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Infektiot

Infektio oli yleisin ei-hematologinen toksisuus. Infektio ilmaantui 55,0 %:lle potilaista Pom + PA deks -ryhmässä ja 48,3 % potilaista SA deks -verrokkiryhmässä. Noin puolet näistä infektiosta raportoitiin 3. tai 4. asteen haittavaikutuksina; 24,0 % Pom + PA deks -ryhmässä ja 22,8 % SA deks -ryhmässä.

Keuhkokuume ja ylähengitystieinfektiot olivat Pom + PA deks -ryhmässä yleisimmin raportoidut infektiot (keuhkokuumetta 10,7 %:lla ja ylähengitystieinfektioita 9,3 %:lla potilaista). Raportoiduista infektiosta 24,3 % (2,7 %:lla potilaista) oli vakavia tai kuolemaan johtavia (5. aste). Infektiot johtivat Pom + PA deks -ryhmässä hoidon lopettamiseen 2,0 %:lla potilaista, hoidon keskeyttämiseen 14,3 %:lla potilaista ja annoksen pienentämisen 1,3 %:lla potilaista.

#### Tromboemboliset tapahtumat

Laskimoiden tromboembolisia tapahtumia (VTE) esiintyi 3,3 %:lla potilaista Pom + PA deks -ryhmässä ja 2,0 %:lla SA deks -ryhmässä. 3. tai 4. asteen haittavaikutuksia raportoitiin Pom +

PA deks -ryhmässä 1,3 %:lla potilaista ja SA deks -ryhmässä ei yhdelläkään potilaalla. Vakava laskimon tromboembolinen tapahtuma raportoitiin Pom + PA deks -ryhmässä 1,7 %:lla potilaista. Kuolemaan johtaneita tromboembolisia tapahtumia ei raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, ja yksikään tapahtuma ei johtanut hoidon lopettamiseen.

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

#### Perifeerinen neuropatia

Potilaita, joilla oli parhaillaan  $\geq 2$ . asteen perifeerinen neuropatia, ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin. Perifeeristä neuropatiaa, jonka vaikeusaste oli enimmäkseen 1. tai 2. aste, esiintyi 12,3 %:lla potilaista Pom + PA deks -ryhmässä ja 10,7 %:lla potilaista SA deks -ryhmässä. Asteen 3 tai 4 reaktioita esiintyi 1,0 %:lla Pom + PA deks -ryhmän potilaista ja 1,3 %:lla SA deks -ryhmän potilaista. Kliinisen tutkimuksen Pom + PA deks -ryhmässä perifeerisen neuropatian ei raportoitu olevan vakavaa, ja perifeerinen neuropatia johti hoidon lopettamiseen 0,3 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4).

Neuropatian ilmaantumisaikajankohdan mediaani oli 2,1 viikkoa (vaihteluväli 0,1–48,3) viikkoa. Ilmaantumisaikajankohdan mediaani oli aikaisempi SA deks -ryhmässä kuin Pom + PA-deks -ryhmässä (1,3 viikkoa vs 2,1 viikkoa).

Ajan mediaani neuropatian korjaantumiseen oli 22,4 viikkoa Pom + PA deks -ryhmässä ja 13,6 viikkoa SA deks -ryhmässä. Alaraja 95 %:n luottamusvälille oli 5,3 viikkoa Pom + PA-deks -ryhmässä ja 2,0 viikkoa SA deks -ryhmässä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä on tutkittu enimmillään 50 mg:n Imnovid -kerta-annoksia ja multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla toistettuja 10 mg:n vuorokausiannoksia kerran päivässä eikä yliannokseen liittyviä vakavia haittavaikutuksia ole raportoitu.

Pomalidomidiyliannoksen hoidosta ei ole erityistä tietoa saatavilla. Ei tiedetä, ovatko pomalidomidi tai sen metaboliitit dialysoitavissa. Yliannostustapauksessa suositellaan elintoimintoja tukevaa hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immuunivasteen muuntajat. ATC-koodi: L04AX06

#### Vaikutusmekanismi

Pomalidomidilla on suora myeloomakasvaimia tappava vaikutus sekä immunomodulatorista aktiivisuutta, ja se estää multippelin myelooman kasvainsolujen kasvua tukevia stroomasoluja. Pomalidomidi estää erityisesti hematopoieettisten kasvainsolujen proliferaatiota ja indusoi niiden apoptoosia. Pomalidomidi lisäksi estää lenalidomidille resistenttien multippelin myelooman solulinjojen proliferaatiota ja indusoi kasvainsolujen apoptoosia synergistisesti deksametasonin kanssa sekä lenalidomidille herkissä että lenalidomidille resistentteissä solulinjoissa. Pomalidomidi tehostaa T-solun ja luonnollisen tappajasolun (NK-solu) soluvälitteistä immunitettia ja estää monosyyttejä

tuottamasta tulehdusta edistäviä sytokiineja (esim. TNF- $\alpha$  ja IL-6). Pomalidomidi estää myös angiogeneesin salpaamalla endoteelisolujen migraation ja adheesion.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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 refraktorisista multippeliamyeloomaa sairastavilla aikuisilla potilailla, jotka olivat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa, mukaan lukien sekä lenalidomidia että bortetsomibia, ja joiden sairaus oli edennyt viimeisimmän hoidon aikana. Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 455 potilasta: 302 Pom + PA deks -ryhmään ja 153 SA deks -ryhmään. Suurin osa potilaista oli miehiä (59 %) ja valkoihoisia (79 %). Kaikkien osallistujien iän mediaani oli 64 vuotta (min. 35 vuotta, maks. 87 vuotta).

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

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli International Myeloma Working Groupin (IMWG:n) kriteerien mukainen elossaolo ilman taudin etenemistä (PFS, Progression Free Survival). Tutkimuksen riippumattoman tarkkailukomitean (Independent Review Adjudication Committee IRAC) IMWG:n kriteerien perusteella tekemän arvion mukaan 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 % ( $\pm$  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 % ( $\pm$  3,63 %).

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

Elossaolo ilman taudin etenemistä ITT-potilasjoukossa on esitetty yhteenvetona taulukossa 1. ITT-potilasjoukon PFS-ajan Kaplan-Meier-käyrä on esitetty kuvassa 1.

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

	<b>Pom + PA deks (N = 302)</b>	<b>SA deks (N = 153)</b>
Elossaolo ilman sairauden etenemistä (PFS, Progression Free Survival), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Sensuroitu, n (%)	138 ( 45,7)	50 ( 32,7)
Eteneminen/kuolema, n (%)	164 ( 54,3)	103 ( 67,3)
Elossaoloaika ilman sairauden etenemistä (viikkoa)		
Mediaani <sup>a</sup>	15,7	8,0
Kaksipuolinen 95 %:n luottamusväli <sup>b</sup>	[13,0, 20,1]	[7,0, 9,0]
Riskitehtyysien suhde (Hazard ratio, HR) (Pom + PA deks: SA deks), kaksipuolinen 95 %:n luottamusväli <sup>c</sup>	0,45 [0,35, 0,59]	

	<b>Pom + PA deks (N = 302)</b>	<b>SA deks (N = 153)</b>
Log-rank-testin kaksipuolinen p-arvo <sup>d</sup>	< 0,001	

IRAC = Independent Review Adjudication Committee; EA = Ei arvioitavissa

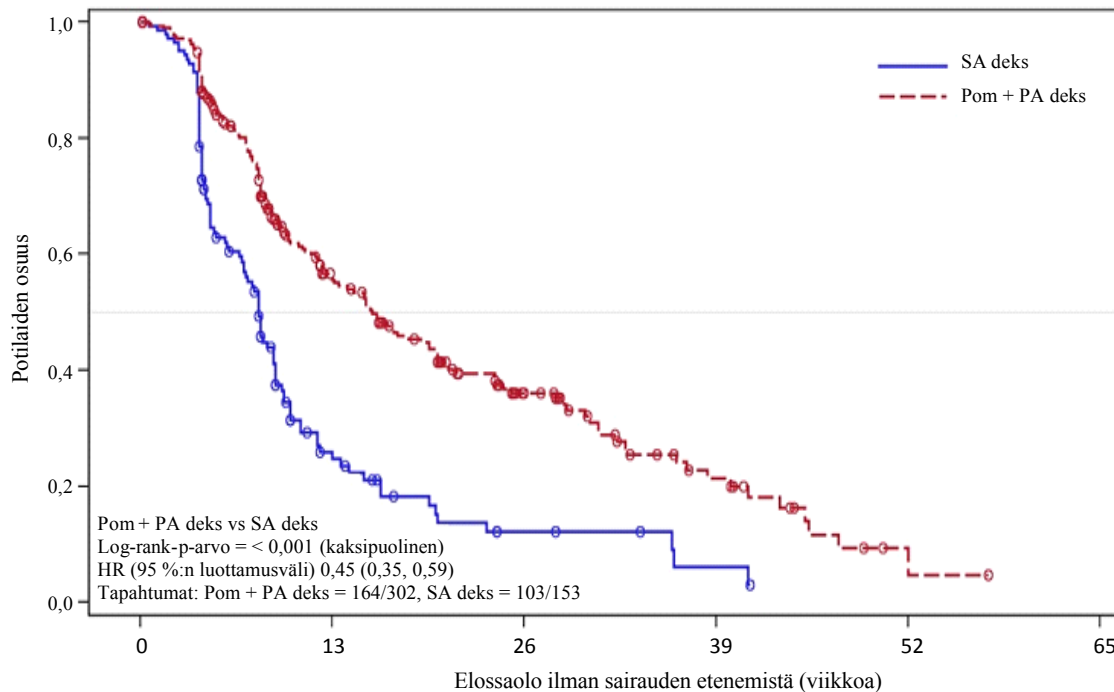
<sup>a</sup> Mediaani perustuu Kaplan-Meier-estimaattiin.

<sup>b</sup> 95 %:n luottamusväli elossaoloajan ilman sairauden etenemistä mediaanille.

<sup>c</sup> Perustuu Coxin suhteellisten riskitehkeyksien malliin, jossa verrataan hoitoryhmiin liittyviä riskikertoimia ositettuna iän ( $\leq 75$  vs  $> 75$ ), sairauden tyyppiin (refraktorinen sekä lenalidomidille että bortetsomibille vs ei refraktorinen kummallekään lääkkeelle) ja aiempien myeloomahoitojen ( $= 2$  vs  $> 2$ ) mukaan.

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

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



Tietojen katkaisupiste: 7. syyskuuta 2012

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

ITT-potilasjoukon kokonaiselossaolo on esitetty yhteenvetona taulukossa 2. ITT-potilasjoukon kokonaiselossaolon Kaplan-Meier-käyrä on esitetty kuvassa 2.

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



**Taulukko 2: Kokonaiselossaolo: ITT-potilasjoukko**

	<b>Muuttuja</b>	<b>Pom + PA deks (N = 302)</b>	<b>SA deks (N = 153)</b>
	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 <sup>a</sup>	EA	34,0
	Kaksipuolinen 95 %:n luottamusväli <sup>b</sup>	[48,1, EA]	[23,4, 39,9]
Riskitiheyksien suhde (Hazard Ratio, HR) (Pom + PA deks: SA deks) [Kaksipuolinen 95 %:n luottamusväli <sup>c</sup> ]		0,53 [0,37, 0,74]	
Log-rank-testin kaksipuolinen p-arvo <sup>d</sup>		< 0,001	

EA = Ei arvioitavissa

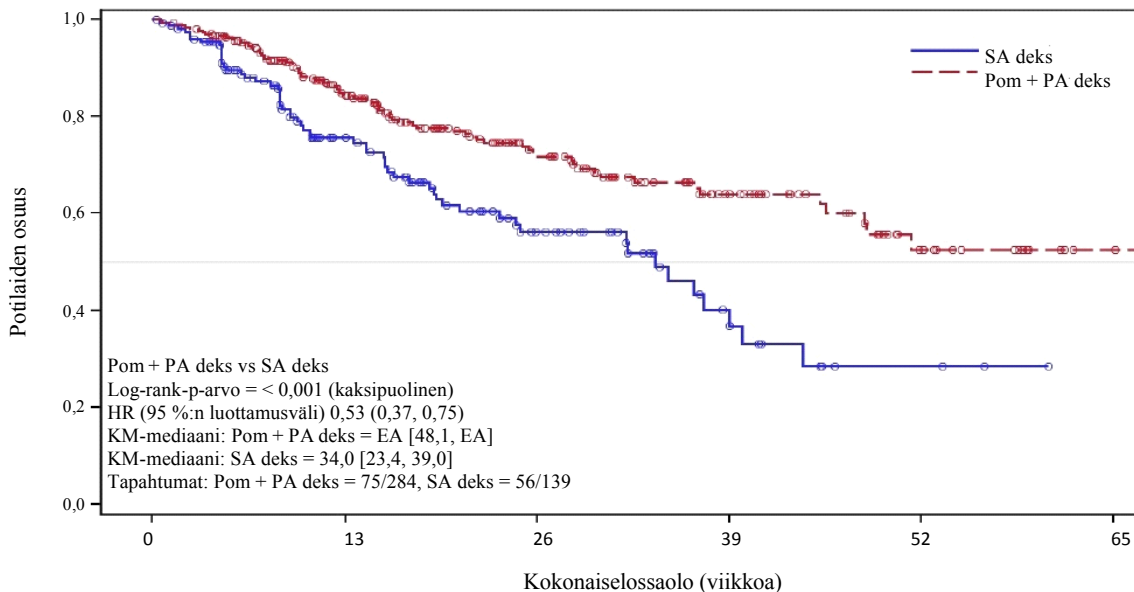
<sup>a</sup> Mediaani perustuu Kaplan-Meier-estimaattiin.

<sup>b</sup> 95 %:n luottamusväli kokonaiselossaoloajan mediaanille.

<sup>c</sup> Perustuu Coxin suhteellisten riskien malliin, jossa verrataan hoitoryhmiin liittyviä riskikertoimia.

<sup>d</sup> p-arvo perustuu osittamattomaan log-rank-testiin.

Tietojen katkaisupiste: 7. syyskuuta 2012

**Kuva 2: Kokonaiselossaolon Kaplan-Meier-käyrä (ITT-potilasjoukko)**

Katkaisupiste: 7. syyskuuta 2012

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Innovid-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien multipppelin myelooman hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Pomalidomidi imeytyy siten, että huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) plasmassa saavutetaan 2–3 tunnissa. Suun kautta annetusta kerta-annoksesta imeytyy vähintään 73 %. Systeeminen altistus (AUC)

pomalidomidille suurenee suunnilleen lineaarisesti ja suhteessa annokseen. Toistettujen annosten jälkeen pomalidomidin elimistöön kertymisen suhde on AUC-arvon perusteella 27–31 %.

Pomalidomidin antaminen yhdessä runsasrasvaisen ja -kalorisen aterian kanssa hidastaa imeytymisnopeutta ja pienentää plasman huippupitoisuutta noin 25 %, mutta sillä on hyvin vähäinen vaikutus imeytymiseen yleensä (systeminen altistus pienenee 8 %). Pomalidomidi voidaan siis antaa ruokailuista riippumatta.

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

Pomalidomidi oli pääasiallinen verenkierrassa 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 seuraava glukuronidaatio tai hydrolyysi. CYP1A2 ja CYP3A4 tunnistettiin pomalidomidin CYP-välitteiseen hydroksylaatioon *in vitro* osallistuviksi ensisijaisiksi entsyymeiksi. Myös CYP2C19- ja CYP2D6-entsyymien havaittiin osallistuvan vähäisessä määrin. Pomalidomidi on myös P-glykoproteiinin substraatti *in vitro*. Pomalidomidin samanaikaisella annolla voimakkaan CYP3A4/5:n ja P-glykoproteiinin estäjän ketokonatsolin tai voimakkaan CYP3A4/5:n indusoijan karbamatsepiinin kanssa ei ollut kliinisesti oleellista vaikutusta pomalidomidialtistukseen. Pomalidomidin samanaikainen anto voimakkaan CYP1A2:n estäjän fluvoksamiinin kanssa ketokonatsolihoiton aikana lisäsi altistusta pomalidomidille 104 % (90 %:n luottamusväli [88–122 %]) verrattuna pomalidomidin ja ketokonatsolin yhdistelmään. Jos voimakkaita CYP1A2:n estäjiä (kuten siprofloksasiinia, enoksasiinia ja fluvoksamiinia) annetaan samanaikaisesti pomalidomidin kanssa, potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten havaitsemiseksi.

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 lääkkeiden välisiä 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 multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla noin 7,5 tuntia. Pomalidomidin keskimääräinen kokonaispuhdistuma (CL/F) elimistöä on noin 7–10 l/h.

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

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

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

#### Pediatriset potilaat

Pomalidomidin annosta pediatrialle tai nuorille (< 18-vuotiaille) tutkittaville ei ole tietoja saatavilla.

#### Iäkkäät potilaat

Iäkkäitä potilaita koskevia farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla. Kliinisissä tutkimuksissa pomalidomidille altistettujen iäkkäiden (> 65-vuotiaiden) potilaiden annostusta ei ollut tarpeen säätää. Ks. kohta 4.2.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Pomalidomidia ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla.

#### Maksan vajaatoiminta

Pomalidomidia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Toistuvan altistuksen toksikologiaa koskevat tutkimukset

Rotat sietivät hyvin kroonisen altistuksen pomalidomidille annoksilla 50, 250 ja 1000 mg/kg/vrk 6 kuukauden ajan. Haittavaikutuksia ei havaittu edes vuorokausiannoksilla 1000 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 hematopoieettiseen/lymforetikulaariseen järjestelmään. Apinoilla tehdyssä 9 kuukauden pituisessa tutkimuksessa, jossa käytetyt annokset olivat 0,05, 0,1 ja 1 mg/kg/vrk, kuudelle annoksen 1 mg/kg/vrk saaneelle eläimelle tehtiin varhaisvaiheessa eutanasia sairastavuuden vuoksi, minkä syynä pidettiin suuren pomalidomidialtistuksen (15-kertainen altistus 4 mg:n kliiniseen annokseen verrattuna) immunosuppressiivisia vaikutuksia (stafylokokki-infektio, ääreisveren lymfosyyttimäärän lasku, krooninen paksusuolitulehdus, histologinen imukudosniukkuus ja luuytimen soluvaje). Nämä immunosuppressiiviset vaikutukset johtivat neljän apinan eutanasiaan varhaisessa vaiheessa heikon terveydentilan vuoksi (vetinen uloste, ruokahaluttomuus, vähentynyt ravinnonotto ja painon lasku); näiden eläinten histopatologisessa tutkimuksessa todettiin paksusuolen krooninen tulehdus ja ohutsuolen suolinukan atrofia. Stafylokokki-infektio todettiin 4 apinalla, joista 3 sai vasteen antibioottihoitoon ja 1 kuoli ilman hoitoa. Lisäksi akuuttiin myelooiseen leukemiaan sopivat löydökset johtivat yhden apinan eutanasiaan; kliiniset havainnot ja kliininen patologia ja/tai kyseisellä eläimellä havaitut luuytimen muutokset olivat yhdenmukaisia immuunisuppression kanssa. Hyvin vähäistä tai lievää sapsenjohtimen 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 annoksella 1 mg/kg/vrk saaneen ryhmän eläimistä havaittua maksansisäisten sappitiehiden proliferaatiota. Suurin haitaton annos (NOAEL) oli 0,1 mg/kg/vrk (0,5-kertainen altistus suhteessa 4 mg:n kliiniseen annokseen).

#### Geenitoksisuus/karsinogeenisuus

Pomalidomidi ei ollut mutageeninen bakteerien ja nisäkäsolujen mutaatiomäärityksissä. Se ei myöskään indusoinut kromosomipoikkeavuuksia ihmisen ääreisveren lymfosyyteissä tai mikrotumien muodostusta rottien luuytimen polykromaattisissa erytrosyyteissä, kun rotille annetut vuorokausiannokset olivat enimmillään 2000 mg/kg. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

#### Hedelmällisyys ja varhainen alkion kehitys

Pomalidomidia annettiin rotilla tehdyssä hedelmällisyyttä ja varhaista alkion kehitystä koskevassa tutkimuksessa uroksille ja naaraille annoksina 25, 250 ja 1000 mg/kg/vrk. Kohdun tutkimuksessa 13. tiineyspäivänä havaittiin elinkykyisten alkioiden keskimääräistä vähenemistä sekä implantaation jälkeisten alkionmenetysten lisääntymistä kaikilla annostasoilla. Siksi suurin haitaton annos (NOAEL) näiden havaittujen vaikutusten osalta oli < 25 mg/kg/vrk (AUC<sub>24h</sub>-arvo tällä pienimmällä tutkitulla annoksella oli 39960 ng•h/ml (nanogramma.tunti/millilitra) ja altistus 99-kertainen suhteessa 4 mg:n kliiniseen annokseen). Kun tässä tutkimuksessa hoitoa saaneita uroksia pariuutettiin 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 1000 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 1000 mg/kg/vrk. NOAEL kehitystoksisuuden osalta oli < 25 mg/kg/vrk (AUC<sub>24h</sub>-arvo 17. tiineyspäivänä tällä pienimmällä tutkitulla annoksella oli 34340 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, varvasluu ja kämmenluun poikkeava suunta, puuttuva varvas, luutumaton varvasluu ja lyhyt, luutumaton tai taipunut sääriluu); kohtalainen aivojen sivukammion laajentuma, oikean solisvaltimon poikkeava sijainti, keuhkojen keskilohkon puuttuminen, normaalia alempi munuaisten sijainti, poikkeava maksan rakenne, epätäydellinen tai luutumaton lantio, ylimääräisten torakaalisten kylkiluiden keskimääräinen lisääntyminen ja luutuneiden nilkkaaluiden keskimääräinen väheneminen. Annoksilla 100 ja 250 mg/kg/vrk havaittiin lievää emon painon nousun vähentymistä, merkityksellistä triglyseridiarvojen pienentymistä ja merkityksellistä pernan absoluuttisen ja suhteellisen painon laskua. Emon NOAEL oli 10 mg/kg/vrk ja alkion/sikiön kehityksen NOAEL < 10 mg/kg/vrk (AUC<sub>24h</sub>-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:

Mannitoli  
Esigelatinoitu tärkkelys  
Natriumstearyylifumaraatti

#### Kapselin kuori:

3 mg:n kapselin kuori sisältää liivatetta, titaanidioksidia (E 171), indigotiinia (E 132), keltaista rautaoksidia (E 172) ja valkoista mustetta.

#### Painomuste:

3 mg:n kapselin kuori: Valkoinen muste: shellakka, titaanidioksidi (E 171), simetikoni, propyleeniglykoli (E 1520) ja ammoniumhydroksidi (E 527).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

30 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Kapselit on pakattu polyvinylikloridista (PVC) / polyklooritrifluorieteenistä (PCTFE) valmistettuihin läpipainopakkauksiin, joissa on alumiininen läpipainokalvo.

Pakkauskoko on 21 kapselia.

### **6.8 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.

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

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Iso-Britannia

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/850/003

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05 elokuuta 2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27/08/2013

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imnovid 4 mg kapselit, kovat

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 4 mg pomalidomidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Imnovid 4 mg kapseli, kova: Tummansininen, läpinäkymätön kansiosa ja sininen, läpinäkymätön runko-osa, painatus ”POML 4 mg” valkoisella musteella, koko 2, kova liivatekapseli.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Imnovid 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.

#### Annostus

Imnovidin suositeltu aloitusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa suun kautta 28 vuorokauden pituisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21. Deksametasonin suositeltu annos on 40 mg suun kautta kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1, 8, 15 ja 22.

Antoa jatketaan tai muutetaan kliinisten ja laboratoriolöydösten mukaan.

Hoito on keskeytettävä, jos sairaus etenee.

#### Pomalidomidiannoksen muuttaminen tai hoidon keskeyttäminen

Ohjeet annoksen pienentämiseen ja hoidon keskeyttämiseen pomalidomidiin liittyvien hematologisten haittavaikutusten yhteydessä on esitetty seuraavassa taulukossa:

- *Ohjeet pomalidomidiannoksen muuttamiseen*

Toksisuus	Annosmuutos
<b>Neutropenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC* &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l tai kuumeinen neutropenia (kuumetta ≥ 38,5 °C ja ANC &lt; 1 x 10<sup>9</sup>/l)</li> </ul>	Keskeytä pomalidomidihoito, seuraa TVK:ta** viikoittain.

<ul style="list-style-type: none"> <li>ANC palaa arvoon <math>\geq 1 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Jatka pomalidomidihoitoa annoksella 3 mg vuorokaudessa.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tämän jälkeen aina, kun arvo pienenee <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Keskeytä pomalidomidihoito.
<ul style="list-style-type: none"> <li>ANC palaa arvoon <math>\geq 1 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Jatka pomalidomidihoitoa annoksella, joka on 1 mg:n pienempi kuin edellinen annos.
<p><b><u>Trombosytopenia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trombosyyttimäärä <math>&lt; 25 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Keskeytä pomalidomidihoito, seuraa TVK:ta** viikoittain.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Trombosyyttimäärä palaa arvoon <math>\geq 50 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Jatka pomalidomidihoitoa annoksella 3 mg vuorokaudessa.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tämän jälkeen aina, kun arvo pienenee <math>&lt; 25 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Keskeytä pomalidomidihoito.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Trombosyyttimäärä palaa arvoon <math>\geq 50 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Jatka pomalidomidihoitoa annoksella, joka on 1 mg:n pienempi kuin edellinen annos.

\*ANC – absoluuttinen neutrofiilimäärä; \*\*TVK – täydellinen verenkuva

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

Neutropenian ilmaantuessa lääkärin on harkittava kasvutekijöiden käyttöä.

Jos esiintyy muita 3. tai 4. asteen haittavaikutuksia ja niiden arvioidaan liittyvän pomalidomidiin, keskeytä hoito. Kun haittavaikutus on lieventynyt lääkärin arvion mukaan  $\leq 2$ . asteeseen, aloita hoito uudelleen annoksella, joka on 1 mg:n edellistä annosta pienempi.

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

- Ohjeet deksametasoniannoksen muuttamiseen*

<b>Toksisuus</b>	<b>Annosmuutos</b>
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 yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
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 yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Lihashyökkäys $\geq 2$ . asteen	Keskeytä hoito, kunnes lihashyökkäys $\leq 1$ . asteen. Jatka yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Hyperglykemia $\geq 3$ . asteen	Pienennä annosta yhdellä annostasolla. Hoida tarvittaessa insuliinilla tai suun kautta annettavilla verensokeria alentavilla lääkkeillä.
Akuutti haimatulehdus	Keskeytä deksametasonihoito.

<b>Toksisuus</b>	<b>Annosmuutos</b>
Muut $\geq 3$ . asteen deksametasoniin liittyvät haittavaikutukset	Keskeytä deksametasonihoito, kunnes haittavaikutus lievenee $\leq 2$ . asteeseen. Jatka yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.

Deksametasonin annostasomuutokset:

Annostasomuutokset  $\leq 75$ -vuotiaille: aloitusannos: 40 mg; annostaso -1: 20 mg; annostaso -2: 10 mg kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin vuorokausina 1, 8, 15 ja 22.

Annostasomuutokset  $> 75$ -vuotiaille: aloitusannos: 20 mg; annostaso -1: 12 mg; annostaso -2: 8 mg kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin vuorokausina 1, 8, 15 ja 22.

Jos toksisuuden häviäminen kestää yli 14 vuorokautta, deksametasoniannosta on pienennettävä yhdellä annostasolla.

#### Erityiset potilasryhmät

##### Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Innovid -valmistetta 0–17 vuoden ikäisten lasten multippelin myelooman hoidossa.

##### lääkkäät potilaat

Pomalidomidiannoksen säätäminen ei ole tarpeen. Deksametasonin aloitusannos  $> 75$ -vuotiaille potilaille on 20 mg kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin vuorokausina 1, 8, 15 ja 22.

##### Munuaisten vajaatoiminta

Pomalidomidia ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan keski- vaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma oli  $< 45$  ml/min. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava huolellisesti haittavaikutusten havaitsemiseksi.

##### Maksan vajaatoiminta

Pomalidomidia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden kokonaisbilirubiinipitoisuus seerumissa oli  $> 2,0$  mg/dl. Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava huolellisesti haittavaikutusten havaitsemiseksi.

##### Antotapa

Suun kautta.

Innovid otetaan joka päivä samaan aikaan päivästä. Kapseleita ei saa avata, rikkoa eikä pureskella (ks. kohta 6.6). Lääkevalmiste on nieltävä kokonaisuutena, mieluiten veden kanssa, joko ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Jos potilas jonakin päivänä unohtaa ottaa Innovid -annoksen, hänen tulee ottaa seuraavana päivänä normaali määrätty annos aikataulun mukaisesti. Potilaat eivät saa säätää annosta edellisinä päivinä unohdettujen annosten korvaamiseksi.

#### **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 edellytetyjä raskaudenehkäisyytoimenpiteitä (ks. kohta 4.4)
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### Teratogeenisuus

Pomalidomidia ei saa ottaa raskauden aikana, koska sillä oletetaan olevan teratogeeninen vaikutus. Pomalidomidi muistuttaa rakenteeltaan talidomidia. Talidomidin tiedetään olevan ihmiselle



teratogeeninen aine, joka aiheuttaa vaikea-asteisia hengenvaarallisia syntymävaurioita. Pomalidomidin todettiin olevan teratogeeninen sekä rotille että kaniineille, kun sitä annettiin tärkeimmän organogeenisvaiheen 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  $\geq 50$  vuotta ja luonnollisesti amenorreeinen  $\geq 1$  vuoden\*
- ennenaikainen munasarjojen vajaatoiminta, jonka gynekologian erikoislääkäri on varmistanut
- aiemmin suoritettu salpingo-ooforektomia tai hysterektomia
- XY-genotyyppi, Turnerin oireyhtymä, kohdun puuttuminen.

\*Amenorrea syöpähoidon jälkeen tai imetyksen aikana ei sulje pois raskauden mahdollisuutta.

#### 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 4 viikkoa ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja 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 raskauden ehkäisyn käytön aloittamisen tarpeen heti pomalidomidin määräämisen jälkeen, raskaustestin ollessa negatiivinen
- hän ymmärtää ja hyväksyy 4 viikon välein tehtävän raskaustestin välttämättömyyden lukuun ottamatta tapauksia, joissa munanjohdinsterilisaatio on varmistettu
- hän myöntää ymmärtävänsä pomalidomidin käyttöön liittyvät vaarat ja välttämättömät varotoimet.

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

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

Pomalidomidia käyttävien miespotilaiden osalta farmakokineettiset tiedot ovat osoittaneet, että pomalidomidia esiintyy ihmisen siemennesteessä. Varotoimena kaikkien pomalidomidia käyttävien miespotilaiden on täytettävä seuraavat ehdot:

- hänen on ymmärrettävä odotettava teratogeeninen vaara, mikäli hän on sukupuolisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi
- hänen on ymmärrettävä kondomin käytön välttämättömyys, mikäli hän on sukupuolisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi, ja joka ei käytä tehokasta raskaudenehkäisyä, hoidon aikana sekä 7 päivän ajan hoitotaun alkamisesta ja/tai hoidon loppumisesta. Miesten, joille on tehty vasektomia, on käytettävä kondomia ollessaan yhdynnässä raskaana olevan naisen kanssa, 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 yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää 4 viikkoa ennen hoitoa, hoidon aikana ja 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 multipplelia myeloomaa sairastavien potilaiden suurentuneen laskimotromboemboliariskin vuoksi suun kautta otettavia yhdistelmäehkäisytabletteja ei suositella (ks. myös kohta 4.5). Jos potilas käyttää suun kautta otettavaa yhdistelmäehkäisyvalmistetta, potilaan tulee siirtyä käyttämään jotakin edellä mainituista luotettavista menetelmistä.

Laskimotromboembolia on mahdollinen 4–6 viikkoa suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön lopettamisen jälkeen. Ehkäisyyn käytettävien steroidien teho saattaa heikentyä, jos niitä käytetään samanaikaisesti deksametasonin kanssa (ks. kohta 4.5).

Implantteihin ja levonorgestreeliä vapauttaviin kohdunsisäisiin ehkäisimiin liittyy lisääntynyt infektiovaara paikalleen asetuksen yhteydessä sekä epäsäännöllinen emätinverenvuoto.

Antibioottiprofylaksiaa tulee harkita erityisesti neutropeniaa sairastavilla potilailla.

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

### Raskaustesti

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

### Ennen hoidon aloittamista

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

### Seuranta ja hoidon päättäminen

Lääketieteellisesti valvottu raskaustesti on toistettava 4 viikon välein, mukaan lukien 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.

### Miehet

Pomalidomidia esiintyy ihmisen siemennesteessä hoidon aikana. Varotoimena ja ottaen huomioon erityiset väestöryhmät, joilla on mahdollisesti pidentynyt eliminaatioaika, esim. munuaisten vajaatoimintaa sairastavat, kaikkien pomalidomidia ottavien miespotilaiden mukaan lukien niiden, joille on tehty vasktomia, on käytettävä kondomia hoidon ja hoitotaukojen aikana sekä 7 päivän ajan

hoidon päättymisen jälkeen, mikäli heidän kumppaninsa on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä ehkäisyä.

Miespotilaat eivät saa luovuttaa siittiöitä tai spermaa hoidon aikana (mukaan lukien hoitotaukojen aikana) eikä pomalidomidihoidon päättymistä seuraavien 7 päivän aikana.

#### Lisävarotoimet

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

Potilaat eivät saa luovuttaa verta, siittiöitä tai spermaa hoidon aikana (mukaan lukien hoitotaukojen aikana) eikä pomalidomidihoidon päättymistä seuraavien 7 päivän aikana.

#### 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 raskaudenehkäisyyden liittyvistä tarkoin noudatettavista toimenpiteistä, jotka on määritetty raskauden ehkäisyohjelmassa sekä annettava potilaalle asianmukainen koulutusopas, potilaskortti ja/tai vastaava kansallisesti käytössä olevan potilaskorttijärjestelmän mukaisesti. Kunkin maan kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitusti käyttöön on otettu kansallinen lääkkeen määräämiseen ja toimittamiseen liittyvä kontrollijärjestelmä. Kontrollijärjestelmä käsittää potilaskortin ja/tai vastaavan menetelmän käytön lääkkeen määräämiseen ja/tai toimittamiseen kontrollia varten sekä tarkkojen käyttöaihetta koskevien tietojen keräämisen kyseisellä alueella tapahtuvan käyttöaiheesta poikkeavan käytön seuraamista varten. Raskaustestin, lääkkeen määräämiseen ja lääkkeen toimittamiseen tulisi tapahtua mieluiten samana päivänä. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pomalidomidi tulee toimittaa 7 vuorokauden kuluessa lääkkeen määräämisestä ja lääkärin valvoman raskaustestin negatiivisen tuloksen jälkeen. Lääkettä saa määrätä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, enintään 4 viikon hoitojaksoa varten. Muille potilaille lääkettä saa määrätä enintään 12 viikon hoitojaksoa varten.

#### Hematologiset tapahtumat

Neutropenia oli yleisimmin raportoitu 3. tai 4. asteen hematologinen haittavaikutus potilailla, joilla oli relapsoitunut/refraktorinen multippeli myelooma. Seuraavaksi yleisimmin raportoituja olivat anemia ja trombosytopenia. Potilaita tulee seurata hematologisten haittavaikutusten, etenkin neutropenian, havaitsemiseksi. Potilaita on kehoitettava raportoimaan kuumejaksoista välittömästi. Lääkärin on tarkkailtava potilasta verenvuodon, mukaan lukien nenäverenvuodon, havaitsemiseksi, etenkin jos muiden samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden tiedetään lisäävän verenvuodon riskiä. 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 yhdessä deksametasonin kanssa saaville potilaille on kehittynyt laskimotromboembolisia tapahtumia (pääasiassa syviä laskimotrombooseja ja keuhkoemboliaa) ja valtimotromboositapahtumia. 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 käsivarren tai jalan turvotusta. Antikoagulanttihoitoa (ellei vasta-aiheinen) suositellaan (esim. asetyylilisisylihappoa, varfariinia, hepariinia tai klopidogreeliä), varsinkin jos potilailla on lisäksi muita tromboottisia riskitekijöitä. Päätös profylaktisista antitromboottisista toimenpiteistä tulee tehdä yksittäisen potilaan taustalla olevien riskitekijöiden huolellisen arvioinnin jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa potilaat saivat profylaktisesti asetyylilisisylihappoa tai vaihtoehtoista antitromboottista hoitoa. Erytropoieettisten lääkeaineiden käyttö lisää tromboottisten tapahtumien, kuten tromboembolian, riskiä. Erytropoieettisia lääkeaineita tai muita tromboembolisten tapahtumien riskiä lisääviä lääkeaineita on siksi käytettävä varoen.

#### Perifeerinen neuropatia

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

#### Merkityksellinen sydämen toimintahäiriö

Potilaita, joilla oli merkityksellinen sydämen toimintahäiriö (kongestiivinen sydämen vajaatoiminta [New York Heart Association -luokka III tai IV], sydäninfarkti 12 kuukauden sisällä tutkimuksen alkamisesta tai epästabili tai huonossa hoitotasapainossa oleva angina pectoris), ei otettu mukaan pomalidomidilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin. Kun pomalidomidihoidoa harkitaan tälle potilasryhmälle, on noudatettava asianmukaista varovaisuutta.

#### Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymää saattaa esiintyä. Tuumorilyysioireyhtymälle altteimpia ovat potilaat, joilla on suuri kasvaintaakka ennen hoitoa. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti, ja asianmukaisiin varotoimenpiteet on ryhdyttävä.

#### Muut primaarisyövät

Pomalidomidia saavilla potilailla on raportoitu muita primaarisyöpiä. Lääkärin on sekä ennen hoitoa että hoidon aikana tutkittava potilas huolellisesti muiden primaarisyöpien havaitsemiseksi tavanomaisen syöpäseulonnan avulla ja aloitettava tarvittaessa asianmukainen hoito.

#### Allerginen reaktio

Talidomidi- tai lenalidomidihoidon yhteydessä aiemmin vakavia allergisia reaktioita saaneita potilaita ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin. Tällaiset potilaat voivat olla alttiimpia yliherkkyysoireyhtymille, minkä vuoksi heille ei saa antaa pomalidomidia.

#### 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.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Imnovidin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

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

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Innovidiin

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 altistusta pomalidomidille 104 %:lla (90 %:n luottamusväli [88–122 %]) verrattuna pelkkään pomalidomidin ketokonatsolin yhdistelmäkäyttöön. Jos voimakkaita CYP1A2:n estäjiä (kuten siprofloksasiinia, enoksasiinia ja fluvoksamiinia) annetaan samanaikaisesti pomalidomidin kanssa, potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten ilmaantumisen havaitsemiseksi.

### Deksametasoni

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

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Hedelmällisessä iässä olevat naiset / ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää. Jos pomalidomidihoidon 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 varotoimenä käytettävä kondomia koko hoidon ajan mukaan lukien hoitotaukojen aikana sekä 7 vuorokauden ajan hoidon päättymisen jälkeen, mikäli heidän kumppaninsa on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä ehkäisyä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Raskaus

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

### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö pomalidomidi ihmisen rintamaitoon. Pomalidomidia havaittiin imettävien rottien maidossa, kun valmistetta oli annettu emolle. Pomalidomidin imetettäviin lapsiin kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisuuden vuoksi on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko lääkevalmisteen käyttö ottaen huomioon lääkevalmisteen tärkeys äidille.

### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Imnovidillä on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Pomalidomidin käytön yhteydessä on raportoitu väsymystä, tajunnan tason alenemista, sekavuutta ja heitehuimausta. Jos tällaisia vaikutuksia ilmenee pomalidomidihoidon aikana, potilaita on kehoitettava olemaan ajamatta autoa, käyttämättä koneita tai suorittamatta vaaraa aiheuttavia tehtäviä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat kuuluneet haittavaikutusluokkiin veri- ja imukudos, joita olivat anemia (45,7 %), neutropenia (45,3 %) ja trombosytopenia (27 %), yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat, joita olivat väsymys (28,3 %), kuume (21 %) ja raajojen turvotus (13 %), sekä infektiot, kuten 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 haittavaikutusluokkiin veri ja imukudos, joita olivat neutropenia (41,7 %), anemia (27 %) ja trombosytopenia (20,7 %), infektiot, kuten keuhkokuume (9 %), sekä yleisoireet ja antopaikassa

todettavat haitat, joita olivat väsymys (4,7 %), kuume (3 %) ja raajojen turvotus (1,3 %). Yleisimmin raportoitu vakava häiritsevä vaikutus oli keuhkokuume (9,3 %). Muita raportoituja vakavia häiritseviä vaikutuksia olivat kuumeinen neutropenia (4,0 %), neutropenia (2,0 %), trombosytopenia (1,7 %) ja laskimoiden tromboemboliset tapahtumat (1,7 %).

Häiritseviä vaikutuksia esiintyi tyypillisesti useammin kahden ensimmäisen pomalidomidihoitosyklin aikana verrattuna myöhempiin sykleihin.

#### Häiritsevä vaikutusten yhteenvetotaulukko

Satunnaistetussa tutkimuksessa (CC-4047-MM-003) 302 relapsoitunutta ja refraktorista multipplia myeloomaa sairastavaa potilasta altistettiin 4 mg:n pomalidomidiannoksille kerran vuorokaudessa 21 vuorokauden ajan kunkin 28 vuorokauden mittaisen syklin aikana yhdistelmänä pienen viikoittaisen deksametasoniannoksen kanssa.

Kaikki häiritsevä vaikutukset ja 3. tai 4. asteen häiritsevä vaikutukset, joita on todettu pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla, on lueteltu jäljempänä elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Häiritsevä vaikutusten esiintyvyydet perustuvat tutkimuksen CC-4047-MM-003 pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneessa ryhmässä raportoituuihin esiintyvyyksiin (n = 302). Häiritsevä vaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmä- ja yleisyyden luokassa häiritsevä vaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyydet on määritetty voimassa olevien ohjeistojen mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ja melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ).

<b>Elinjärjestelmä /Preferred Term</b>	<b>Kaikki häiritsevä vaikutukset/yleisyys</b>	<b>3.–4. asteen häiritsevä vaikutukset/yleisyys</b>
<b>Infektiot</b>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Keuhkokuume</p> <p><b><u>Yleinen</u></b> Neutropeeninen sepsis Pesäkekeuhkokuume Keuhkoputkitulehdus Hengitystieinfektio Ylähengitystieinfektio Nenänielun tulehdus</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Neutropeeninen sepsis Keuhkokuume Pesäkekeuhkokuume Hengitystieinfektio Ylähengitystieinfektio</p> <p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Keuhkoputkitulehdus</p>
<b>Veri ja imukudos</b>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Neutropenia Trombosytopenia Leukopenia Anemia</p> <p><b><u>Yleinen</u></b> Kuumeinen neutropenia</p>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Neutropenia Trombosytopenia Anemia</p> <p><b><u>Yleinen</u></b> Kuumeinen neutropenia Leukopenia</p>

Elinjärjestelmä /Preferred Term	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	3.–4. asteen haittavaikutukset/yleisyys
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Vähentynyt ruokahalu</p> <p><b><u>Yleinen</u></b> Hyperkalemia Hyponatremia</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Hyperkalemia Hyponatremia</p> <p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Vähentynyt ruokahalu</p>
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Sekavuustila</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Sekavuustila</p>
<b>Hermosto</b>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Alentunut tajunnan taso Perifeerinen sensorinen neuropatia Heitehuimaus Vapina</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Alentunut tajunnan taso</p> <p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Perifeerinen sensorinen neuropatia Heitehuimaus Vapina</p>
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Kiertohuimaus</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Kiertohuimaus</p>
<b>Verisuonisto</b>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Syvä laskimotromboosi</p>	<p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Syvä laskimotromboosi</p>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Hengenahdistus Yskä</p> <p><b><u>Yleinen</u></b> Keuhkoembolia</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Hengenahdistus</p> <p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Keuhkoembolia Yskä</p>

<b>Elinjärjestelmä /Preferred Term</b>	<b>Kaikki haittavaikutukset/yleisyys</b>	<b>3.–4. asteen haittavaikutukset/yleisyys</b>
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Ripuli Pahoinvointi Ummetus</p> <p><b><u>Yleinen</u></b> Oksentelu</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Ripuli Oksentelu Ummetus</p> <p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Pahoinvointi</p>
<b>Maksa ja sappi</b>	<p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Hyperbilirubinemia</p>	<p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Hyperbilirubinemia</p>
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Ihottuma Kutina</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Kutina</p>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Luukipu Lihaskrampit</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Luukipu</p> <p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Lihaskrampit</p>
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Munuaisten vajaatoiminta Virtsaumpi</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Munuaisten vajaatoiminta</p> <p><b><u>Melko harvinainen</u></b> Virtsaumpi</p>
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Lantiokipu</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Lantiokipu</p>
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<p><b><u>Hyvin yleinen</u></b> Väsymys Kuume Raajojen turvotus</p>	<p><b><u>Yleinen</u></b> Väsymys Kuume Raajojen turvotus</p>



<b>Elinjärjestelmä /Preferred Term</b>	<b>Kaikki haittavaikutukset/yleisyys</b>	<b>3.–4. asteen haittavaikutukset/yleisyys</b>
<b>Tutkimukset</b>	<b><u>Yleinen</u></b> Vähentynyt neutrofiilimäärä Vähentynyt veren valkosolumäärä Vähentynyt trombosyyttimäärä Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus	<b><u>Yleinen</u></b> Vähentynyt neutrofiilimäärä Vähentynyt veren valkosolumäärä Vähentynyt trombosyyttimäärä Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus

### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

#### Teratogeenisuus

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

#### Neutropenia ja trombosytopenia

Neutropeniaa esiintyi 45,3 %:lla potilaista, jotka saivat pomalidomidia yhdistelmänä pienen deksametasoniannoksen kanssa saaneessa (Pom + PA deks), ja 19,5 %:lla potilaista, jotka saivat suuren annoksen deksametasonia (SA deks). 3. tai 4. asteen neutropeniaa esiintyi 41,7 %:lla Pom + PA deks -ryhmän potilaista verrattuna 14,8 %:iin SA deks -ryhmässä. Pom + PA deks -ryhmässä neutropenia oli harvoin vakavaa (2,0 %:lla potilaista) eikä se johtanut hoidon lopettamiseen, mutta se liittyi hoidon keskeyttämiseen 21,0 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 7,7 %:lla potilaista.

Kuumeista neutropeniaa esiintyi 6,7 %:lla potilaista Pom + PA deks -ryhmässä, mutta ei yhdelläkään SA deks -ryhmässä. Kaikki tapaukset raportoitiin 3. tai 4. asteen haittavaikutuksina. Kuumeisen neutropenian raportoitiin olleen vakavaa 4,0 %:lla potilaista, ja se liittyi hoidon keskeyttämiseen 3,7 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 1,3 %:lla potilaista. Se ei johtanut lainkaan hoidon lopettamiseen.

Trombosytopeniaa esiintyi 27,0 %:lla potilaista Pom + PA deks -ryhmässä ja 26,8 %:lla SA deks -ryhmässä. Trombosytopenia raportoitiin 3. tai 4. asteen haittavaikutuksena 20,7 %:lla potilaista Pom + PA deks -ryhmässä ja 24,2 %:lla SA deks -ryhmässä. Pom + PA deks -ryhmässä trombosytopenia oli vakavaa 1,7 %:lla potilaista, ja se johti annoksen pienentämiseen 6,3 %:lla potilaista, hoidon keskeyttämiseen 8 %:lla potilaista ja hoidon lopettamiseen 0,7 %:lla potilaista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Infektiot

Infektio oli yleisin ei-hematologinen toksisuus. Infektio ilmaantui 55,0 %:lle potilaista Pom + PA deks -ryhmässä ja 48,3 % potilaista SA deks -verrokkiryhmässä. Noin puolet näistä infektioista raportoitiin 3. tai 4. asteen haittavaikutuksina; 24,0 % Pom + PA deks -ryhmässä ja 22,8 % SA deks -ryhmässä.

Keuhkokuume ja ylähengitystieinfektiot olivat Pom + PA deks -ryhmässä yleisimmin raportoidut infektiot (keuhkokuumetta 10,7 %:lla ja ylähengitystieinfektioita 9,3 %:lla potilaista). Raportoiduista infektioista 24,3 % (2,7 %:lla potilaista) oli vakavia tai kuolemaan johtavia (5. aste). Infektiot johtivat Pom + PA deks -ryhmässä hoidon lopettamiseen 2,0 %:lla potilaista, hoidon keskeyttämiseen 14,3 %:lla potilaista ja annoksen pienentämisen 1,3 %:lla potilaista.

#### Tromboemboliset tapahtumat

Laskimoiden tromboembolisia tapahtumia (VTE) esiintyi 3,3 %:lla potilaista Pom + PA deks -ryhmässä ja 2,0 %:lla SA deks -ryhmässä. 3. tai 4. asteen haittavaikutuksia raportoitiin Pom +

PA deks -ryhmässä 1,3 %:lla potilaista ja SA deks -ryhmässä ei yhdelläkään potilaalla. Vakava laskimon tromboembolinen tapahtuma raportoitiin Pom + PA deks -ryhmässä 1,7 %:lla potilaista. Kuolemaan johtaneita tromboembolisia tapahtumia ei raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, ja yksikään tapahtuma ei johtanut hoidon lopettamiseen.

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

#### Perifeerinen neuropatia

Potilaita, joilla oli parhaillaan  $\geq 2$ . asteen perifeerinen neuropatia, ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin. Perifeeristä neuropatiaa, jonka vaikeusaste oli enimmäkseen 1. tai 2. aste, esiintyi 12,3 %:lla potilaista Pom + PA deks -ryhmässä ja 10,7 %:lla potilaista SA deks -ryhmässä. Asteen 3 tai 4 reaktioita esiintyi 1,0 %:lla Pom + PA deks -ryhmän potilaista ja 1,3 %:lla SA deks -ryhmän potilaista. Kliinisen tutkimuksen Pom + PA deks -ryhmässä perifeerisen neuropatian ei raportoitu olevan vakavaa, ja perifeerinen neuropatia johti hoidon lopettamiseen 0,3 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4).

Neuropatian ilmaantumisaikajankohdan mediaani oli 2,1 viikkoa (vaihteluväli 0,1–48,3) viikkoa. Ilmaantumisaikajankohdan mediaani oli aikaisempi SA deks -ryhmässä kuin Pom + PA-deks -ryhmässä (1,3 viikkoa vs 2,1 viikkoa).

Ajan mediaani neuropatian korjaantumiseen oli 22,4 viikkoa Pom + PA deks -ryhmässä ja 13,6 viikkoa SA deks -ryhmässä. Alaraja 95 %:n luottamusvälille oli 5,3 viikkoa Pom + PA-deks -ryhmässä ja 2,0 viikkoa SA deks -ryhmässä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä on tutkittu enimmillään 50 mg:n Imnovid -kerta-annoksia ja multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla toistettuja 10 mg:n vuorokausiannoksia kerran päivässä eikä yliannokseen liittyviä vakavia haittavaikutuksia ole raportoitu.

Pomalidomidiyliannoksen hoidosta ei ole erityistä tietoa saatavilla. Ei tiedetä, ovatko pomalidomidi tai sen metaboliitit dialysoitavissa. Yliannostustapauksessa suositellaan elintoimintoja tukevaa hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immuunivasteen muuntajat. ATC-koodi: L04AX06

#### Vaikutusmekanismi

Pomalidomidilla on suora myeloomakasvaimia tappava vaikutus sekä immunomodulatorista aktiivisuutta, ja se estää multippelin myelooman kasvainsolujen kasvua tukevia stroomasoluja. Pomalidomidi estää erityisesti hematopoieettisten kasvainsolujen proliferaatiota ja indusoi niiden apoptoosia. Pomalidomidi lisäksi estää lenalidomidille resistenttien multippelin myelooman solulinjojen proliferaatiota ja indusoi kasvainsolujen apoptoosia synergistisesti deksametasonin kanssa sekä lenalidomidille herkissä että lenalidomidille resistentteissä solulinjoissa. Pomalidomidi tehostaa T-solun ja luonnollisen tappajasolun (NK-solu) soluvälitteistä immunitettia ja estää monosyyttejä

tuottamasta tulehdusta edistäviä sytokiineja (esim. TNF- $\alpha$  ja IL-6). Pomalidomidi estää myös angiogeneesin salpaamalla endoteelisolujen migraation ja adheesion.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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 refraktorisista multippeliamyeloomaa sairastavilla aikuisilla potilailla, jotka olivat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa, mukaan lukien sekä lenalidomidia että bortetsomibia, ja joiden sairaus oli edennyt viimeisimmän hoidon aikana. Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 455 potilasta: 302 Pom + PA deks -ryhmään ja 153 SA deks -ryhmään. Suurin osa potilaista oli miehiä (59 %) ja valkoihoisia (79 %). Kaikkien osallistujien iän mediaani oli 64 vuotta (min. 35 vuotta, maks. 87 vuotta).

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

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli International Myeloma Working Groupin (IMWG:n) kriteerien mukainen elossaolo ilman taudin etenemistä (PFS, Progression Free Survival). Tutkimuksen riippumattoman tarkkailukomitean (Independent Review Adjudication Committee IRAC) IMWG:n kriteerien perusteella tekemän arvion mukaan 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 % ( $\pm$  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 % ( $\pm$  3,63 %).

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

Elossaolo ilman taudin etenemistä ITT-potilasjoukossa on esitetty yhteenvetona taulukossa 1. ITT-potilasjoukon PFS-ajan Kaplan-Meier-käyrä on esitetty kuvassa 1.

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

	<b>Pom + PA deks (N = 302)</b>	<b>SA deks (N = 153)</b>
Elossaolo ilman sairauden etenemistä (PFS, Progression Free Survival), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Sensuroitu, n (%)	138 ( 45,7)	50 ( 32,7)
Eteneminen/kuolema, n (%)	164 ( 54,3)	103 ( 67,3)
Elossaoloaika ilman sairauden etenemistä (viikkoa)		
Mediaani <sup>a</sup>	15,7	8,0
Kaksipuolinen 95 %:n luottamusväli <sup>b</sup>	[13,0, 20,1]	[7,0, 9,0]
Riskitehkeyksien suhde (Hazard ratio, HR) (Pom + PA deks: SA deks), kaksipuolinen 95 %:n luottamusväli <sup>c</sup>	0,45 [0,35, 0,59]	

	<b>Pom + PA deks (N = 302)</b>	<b>SA deks (N = 153)</b>
Log-rank-testin kaksipuolinen p-arvo <sup>d</sup>	< 0,001	

IRAC = Independent Review Adjudication Committee; EA = Ei arvioitavissa

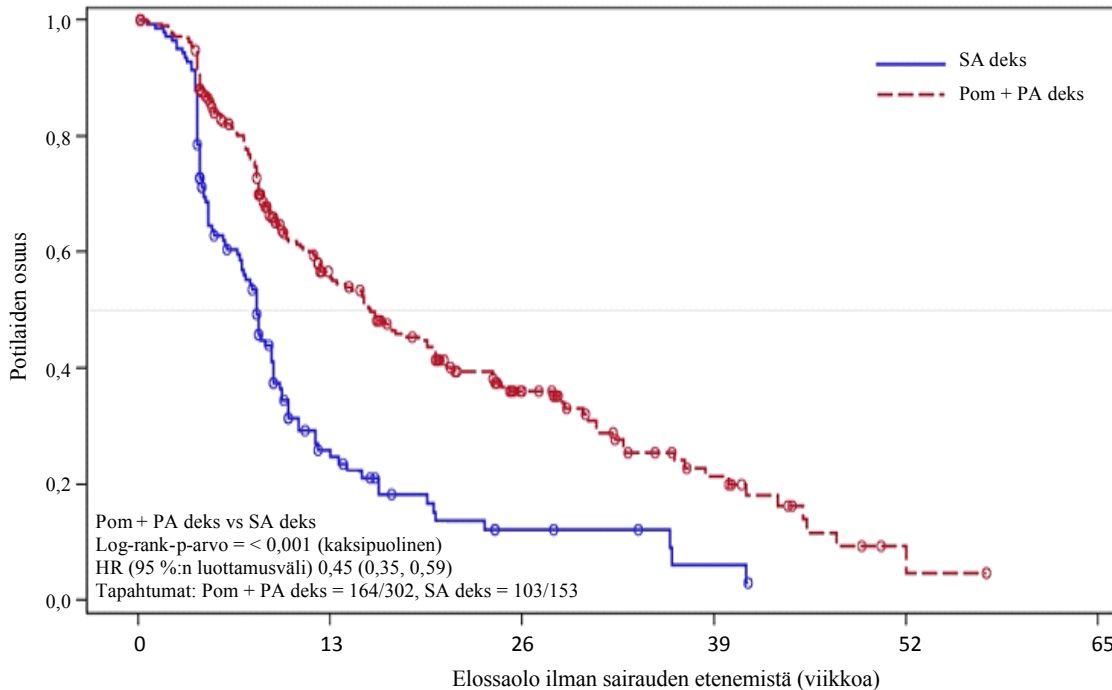
<sup>a</sup> Mediaani perustuu Kaplan-Meier-estimaattiin.

<sup>b</sup> 95 %:n luottamusväli elossaoloajan ilman sairauden etenemistä mediaanille.

<sup>c</sup> Perustuu Coxin suhteellisten riskitehkeyksien malliin, jossa verrataan hoitoryhmiin liittyviä riskikertoimia ositettuna iän ( $\leq 75$  vs  $> 75$ ), sairauden tyyppiin (refraktorinen sekä lenalidomidille että bortetomibille vs ei refraktorinen kummallekään lääkkeelle) ja aiempien myeloomahoitojen ( $= 2$  vs  $> 2$ ) mukaan.

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

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



Tietojen katkaisupiste: 7. syyskuuta 2012

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

ITT-potilasjoukon kokonaiselossaolo on esitetty yhteenvetona taulukossa 2. ITT-potilasjoukon kokonaiselossaolon Kaplan-Meier-käyrä on esitetty kuvassa 2.

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

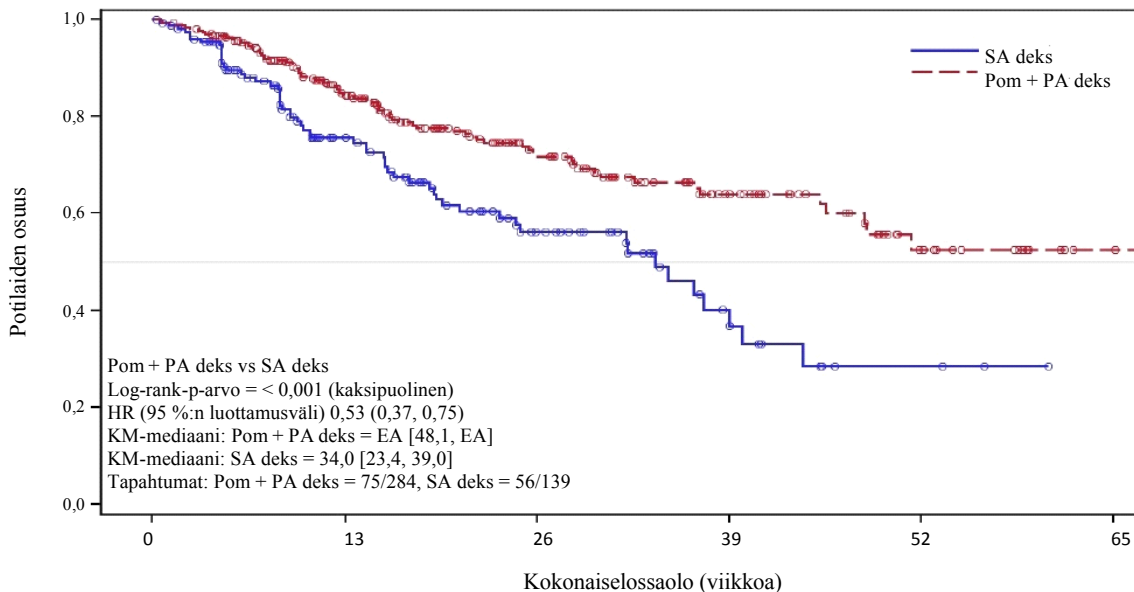
**Taulukko 2: Kokonaiselossaolo: ITT-potilasjoukko**

	Muuttuja	Pom + PA deks (N = 302)	SA deks (N = 153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Sensuroitu	n (%)	226 ( 74,8)	95 ( 62,1)
Kuollut	n (%)	76 ( 25,2)	58 ( 37,9)
Elossaoloaika (viikkoa)	Mediaani <sup>a</sup>	EA	34,0
	Kaksipuolinen 95 %:n luottamusväli <sup>b</sup>	[48,1, EA]	[23,4, 39,9]
Riskitiheyksien suhde (Hazard Ratio, HR) (Pom + PA deks: SA deks) [Kaksipuolinen 95 %:n luottamusväli <sup>c</sup> ]		0,53 [0,37, 0,74]	
Log-rank-testin kaksipuolinen p-arvo <sup>d</sup>		< 0,001	

EA = Ei arvioitavissa

<sup>a</sup> Mediaani perustuu Kaplan-Meier-estimaattiin.<sup>b</sup> 95 %:n luottamusväli kokonaiselossaoloajan mediaanille.<sup>c</sup> Perustuu Coxin suhteellisten riskien malliin, jossa verrataan hoitoryhmiin liittyviä riskikertoimia.<sup>d</sup> p-arvo perustuu osittamattomaan log-rank-testiin.

Tietojen katkaisupiste: 7. syyskuuta 2012

**Kuva 2: Kokonaiselossaolon Kaplan-Meier-käyrä (ITT-potilasjoukko)**

Katkaisupiste: 7. syyskuuta 2012

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Innovid-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien multipppelin myelooman hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Pomalidomidi imeytyy siten, että huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) plasmassa saavutetaan 2–3 tunnissa. Suun kautta annetusta kerta-annoksesta imeytyy vähintään 73 %. Systeeminen altistus (AUC)

pomalidomidille suurenee suunnilleen lineaarisesti ja suhteessa annokseen. Toistettujen annosten jälkeen pomalidomidin elimistöön kertymisen suhde on AUC-arvon perusteella 27–31 %.

Pomalidomidin antaminen yhdessä runsasrasvaisen ja -kalorisen aterian kanssa hidastaa imeytymisnopeutta ja pienentää plasman huippupitoisuutta noin 25 %, mutta sillä on hyvin vähäinen vaikutus imeytymiseen yleensä (systeminen altistus pienenee 8 %). Pomalidomidi voidaan siis antaa ruokailuista riippumatta.

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

Pomalidomidi oli pääasiallinen verenkierrassa 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 seuraava glukuronidaatio tai hydrolyysi. CYP1A2 ja CYP3A4 tunnistettiin pomalidomidin CYP-välitteiseen hydroksylaatioon *in vitro* osallistuviksi ensisijaisiksi entsyymeiksi. Myös CYP2C19- ja CYP2D6-entsyymien havaittiin osallistuvan vähäisessä määrin. Pomalidomidi on myös P-glykoproteiinin substraatti *in vitro*. Pomalidomidin samanaikaisella annolla voimakkaan CYP3A4/5:n ja P-glykoproteiinin estäjän ketokonatsolin tai voimakkaan CYP3A4/5:n indusoijan karbamatsepiinin kanssa ei ollut kliinisesti oleellista vaikutusta pomalidomidialtistukseen. Pomalidomidin samanaikainen anto voimakkaan CYP1A2:n estäjän fluvoksamiinin kanssa ketokonatsolihoiton aikana lisäsi altistusta pomalidomidille 104 % (90 %:n luottamusväli [88–122 %]) verrattuna pomalidomidin ja ketokonatsolin yhdistelmään. Jos voimakkaita CYP1A2:n estäjiä (kuten siprofloksasiinia, enoksasiinia ja fluvoksamiinia) annetaan samanaikaisesti pomalidomidin kanssa, potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten havaitsemiseksi.

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 lääkkeiden välisiä 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 multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla noin 7,5 tuntia. Pomalidomidin keskimääräinen kokonaispuhdistuma (CL/F) elimistöstä on noin 7–10 l/h.

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

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

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

#### Pediatriset potilaat

Pomalidomidin annosta pediatrialle tai nuorille (< 18-vuotiaille) tutkittaville ei ole tietoja saatavilla.

#### Iäkkäät potilaat

Iäkkäitä potilaita koskevia farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla. Kliinisissä tutkimuksissa pomalidomidille altistettujen iäkkäiden (> 65-vuotiaiden) potilaiden annostusta ei ollut tarpeen säätää. Ks. kohta 4.2.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Pomalidomidia ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla.

#### Maksan vajaatoiminta

Pomalidomidia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Toistuvan altistuksen toksikologiaa koskevat tutkimukset

Rotat sietivät hyvin kroonisen altistuksen pomalidomidille annoksilla 50, 250 ja 1000 mg/kg/vrk 6 kuukauden ajan. Haittavaikutuksia ei havaittu edes vuorokausiannoksilla 1000 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 hematopoieettiseen/lymforetikulaariseen järjestelmään. Apinoilla tehdyssä 9 kuukauden pituisessa tutkimuksessa, jossa käytetyt annokset olivat 0,05, 0,1 ja 1 mg/kg/vrk, kuudelle annoksen 1 mg/kg/vrk saaneelle eläimelle tehtiin varhaisvaiheessa eutanasia sairastavuuden vuoksi, minkä syynä pidettiin suuren pomalidomidialtistuksen (15-kertainen altistus 4 mg:n kliiniseen annokseen verrattuna) immunosuppressiivisia vaikutuksia (stafylokokki-infektio, ääreisveren lymfosyyttimäärän lasku, krooninen paksusuolitulehdus, histologinen imukudosniukkuus ja luuytimen soluvaje). Nämä immunosuppressiiviset vaikutukset johtivat neljän apinan eutanasiaan varhaisessa vaiheessa heikon terveydentilan vuoksi (vetinen uloste, ruokahaluttomuus, vähentynyt ravinnonotto ja painon lasku); näiden eläinten histopatologisessa tutkimuksessa todettiin paksusuolen krooninen tulehdus ja ohutsuolen suolinukan atrofia. Stafylokokki-infektio todettiin 4 apinalla, joista 3 sai vasteen antibioottihoitoon ja 1 kuoli ilman hoitoa. Lisäksi akuuttiin myelooiseen leukemiaan sopivat löydökset johtivat yhden apinan eutanasiaan; kliiniset havainnot ja kliininen patologia ja/tai kyseisellä eläimellä havaitut luuytimen muutokset olivat yhdenmukaisia immuunisuppression kanssa. Hyvin vähäistä tai lievää sapsenjohtimen 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 annoksella 1 mg/kg/vrk saaneen ryhmän eläimistä havaittua maksansisäisten sappitiehiden proliferaatiota. Suurin haitaton annos (NOAEL) oli 0,1 mg/kg/vrk (0,5-kertainen altistus suhteessa 4 mg:n kliiniseen annokseen).

#### Geenitoksisuus/karsinogeenisuus

Pomalidomidi ei ollut mutageeninen bakteerien ja nisäkäsolujen mutaatiomäärityksissä. Se ei myöskään indusoinut kromosomipoikkeavuuksia ihmisen ääreisveren lymfosyyteissä tai mikrotumien muodostusta rottien luuytimen polykromaattisissa erytrosyyteissä, kun rotille annetut vuorokausiannokset olivat enimmillään 2000 mg/kg. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

#### Hedelmällisyys ja varhainen alkion kehitys

Pomalidomidia annettiin rotilla tehdyssä hedelmällisyyttä ja varhaista alkion kehitystä koskevassa tutkimuksessa uroksille ja naaraille annoksina 25, 250 ja 1000 mg/kg/vrk. Kohdun tutkimuksessa 13. tiineyspäivänä havaittiin elinkykyisten alkioiden keskimääräistä vähenemistä sekä implantaation jälkeisten alkionmenetysten lisääntymistä kaikilla annostasoilla. Siksi suurin haitaton annos (NOAEL) näiden havaittujen vaikutusten osalta oli < 25 mg/kg/vrk (AUC<sub>24h</sub>-arvo tällä pienimmällä tutkitulla annoksella oli 39960 ng•h/ml (nanogramma.tunti/millilitra) ja altistus 99-kertainen suhteessa 4 mg:n kliiniseen annokseen). Kun tässä tutkimuksessa hoitoa saaneita uroksia pariuutettiin 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 1000 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 1000 mg/kg/vrk. NOAEL kehitystoksisuuden osalta oli < 25 mg/kg/vrk (AUC<sub>24h</sub>-arvo 17. tiineyspäivänä tällä pienimmällä tutkitulla annoksella oli 34340 ng•h/ml ja altistustaso 85-kertainen suhteessa 4 mg:n kliiniseen annokseen). Annokset 10–250 mg/kg aiheuttivat kaniineille alkion ja sikiön kehitykseen liittyviä epämuodostumia. Sydämen poikkeavuuksien havaittiin lisääntyvän kaikilla annoksilla, ja ne lisääntyivät merkittävästi annoksella 250 mg/kg/vrk. Annoksilla 100 ja 250 mg/kg/vrk todettiin implantaation jälkeisten alkionmenetysten vähäistä lisääntymistä ja sikiöiden painon vähäistä laskua. Annoksella 250 mg/kg/vrk havaittiin seuraavia sikiön epämuodostumia: raajojen poikkeavuudet (koukistuneet ja/tai kiertyneet etu- ja/tai takaraajat, irrallinen tai puuttuva varvas) ja niihin liittyvät luuston epämuodostumat (luutumaton kämmenluu, varvasluun ja kämmenluun poikkeava suunta, puuttuva varvas, luutumaton varvasluu ja lyhyt, luutumaton tai taipunut sääriluu); kohtalainen aivojen sivukammion laajentuma, oikean solisvaltimon poikkeava sijainti, keuhkojen keskilohkon puuttuminen, normaalia alempi munuaisten sijainti, poikkeava maksan rakenne, epätäydellinen tai luutumaton lantio, ylimääräisten torakaalisten kylkiluiden keskimääräinen lisääntyminen ja luutuneiden nilkkaluiden keskimääräinen väheneminen. Annoksilla 100 ja 250 mg/kg/vrk havaittiin lievää emon painon nousun vähentymistä, merkityksellistä triglyseridiarvojen pienentymistä ja merkityksellistä pernan absoluuttisen ja suhteellisen painon laskua. Emon NOAEL oli 10 mg/kg/vrk ja alkion/sikiön kehityksen NOAEL < 10 mg/kg/vrk (AUC<sub>24h</sub>-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:

Mannitoli  
Esigelatinoitu tärkkelys  
Natriumstearyylifumaraatti

#### Kapselin kuori:

4 mg:n kapselin kuori sisältää liivatetta, titaaniidioksidia (E 171), indigotiinia (E 132), briljanttisininen FCF:ää (E 133) ja valkoista mustetta.

#### Painomuste:

4 mg:n kapselin kuori: Valkoinen muste: shellakka, titaaniidioksidi (E 171), simetikoni, propyleeniglykoli (E 1520) ja ammoniumhydroksidi (E 527).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta.



#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Kapselit on pakattu polyvinyylidikloridista (PVC) / polyklooritrifluorieteenistä (PCTFE) valmistettuihin läpipainopakkauksiin, joissa on alumiininen läpipainokalvo.

Pakkauskoko on 21 kapselia.

#### **6.9 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.

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

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Iso-Britannia

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/850/004

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05 elokuuta 2013

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27/08/2013

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

**LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Iso-Britannia

## B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

## C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

### • Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus 8 kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

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

### • Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

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

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

### • Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

1. Myyntiluvan haltijan on sovittava kontrolloidun jakelujärjestelmän yksityiskohdista kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa, ja ohjelma on otettava käyttöön kansallisesti, jotta voidaan varmistaa, että:
  - lääkärit, jotka aikovat määrätä pomalidomidia, ja apteekkihenkilökunta, joka saa toimittaa pomalidomidia, saavat ennen valmisteen markkinoille tuomista terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun tietopaketin jäljempänä kuvatulla tavalla.
  - terveydenhuollon ammattilaisille, jotka aikovat määrätä (tai toimittaa) pomalidomidia, lähetetään ennen lääkkeen määräämistä (ja joissain tapauksissa ennen lääkkeen toimittamista,

- kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa tehdyn sopimuksen mukaan) lääkäreille tarkoitettu tietopaketti, joka sisältää seuraavan aineiston:
- koulutuspaketti terveydenhuollon ammattilaisille
  - koulutusesitteet potilaille
  - potilaskortit
  - valmisteyhteenvedo, pakkausseloste ja myyntipäällysmarkinnat.
2. Myyntiluvan haltijan on otettava jokaisessa jäsenmaassa käyttöön raskaudenehkäisyohjelma. Raskaudenehkäisyohjelman yksityiskohdat on sovittava kunkin jäsenvaltion kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa ja ohjelma on käynnistettävä ennen valmisteen markkinoinnin aloittamista.
  3. Myyntiluvan haltijan on sovittava kunkin jäsenvaltion kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävän tiedotteen lopullinen teksti ja lääkäreille tarkoitettun tietopaketin sisältö ja varmistettava, että aineisto sisältää jäljempänä kuvatut pääkohdat.
  4. Myyntiluvan haltijan on sovittava potilaskorttijärjestelmän toteuttamisesta kussakin jäsenvaltiossa.
  5. Myyntiluvan haltijan on ennen valmisteen tuomista markkinoille sovittava kunkin jäsenvaltion kanssa myös:
    - kansallisista toimenpiteistä, joilla arvioidaan raskaudenehkäisyohjelman tehoa sekä sen noudattamista.

### **Sisällytettävät pääkohdat**

#### **Terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävä tiedote**

Terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävän tiedotteen tulee koostua kahdesta osasta:

- ydinteksti, josta sovitaan CHMP:n (Euroopan lääkeviraston ihmislääkekomitean) kanssa
- kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitut kansalliset erityisvaatimukset
  - tuotteen jakelusta
  - sen varmistamisesta, että kaikki asianmukaiset toimenpiteet on tehty ennen pomalidomidin toimittamista potilaalle.

#### **Koulutuspakkaus terveydenhuollon ammattilaisille**

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettuun koulutuspakkaukseen on sisällyttävä:

- lyhyt yhteenvedo pomalidomidista ja sen hyväksytyt käyttöaiheet
- annostus
- edellytys välttää sikiön altistumista pomalidomidille sen eläimillä todetun teratogeenisuuden vuoksi ja pomalidomidista ihmisille oletettavasti aiheutuvien teratogeenisten vaikutusten vuoksi
- terveydenhuollon ammattilaisten pomalidomidin määräämiseen liittyvät velvoitteet
  - edellytys tarjota potilaille kattavaa tietoa ja neuvontaa
  - potilaiden on kyettävä noudattamaan pomalidomidin turvalliseen käyttöön liittyviä vaatimuksia
  - edellytys asianmukaisen potilaan koulutusesitteen ja potilaskortin antamisesta potilaalle.
- kaikkia potilaita koskevat tiedot turvallisuudesta
  - neutropenian ja trombosytopenian kuvaus ja hoito, mukaan lukien niiden ilmaantuvuus kliinisissä tutkimuksissa
  - tromboemboliariskin kuvaus ja tromboemboolian hoito, mukaan lukien sen ilmaantuvuus kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä raportoinnissa
  - infektioiden, uneliaisuuden ja tuumorilyysioireyhtymän kuvaus ja hoito
  - käyttö maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille
  - käyttämättömien lääkkeiden hävittäminen
  - potilaalle toimitettavan pomalidomidin määräämistä koskevat paikalliset maakohtaiset järjestelyt
  - selvitys pitkäaikaiskäyttöön liittyvän neuropatian tuntemattomasta riskistä

- raskaudenehkäisyohjelman kuvaus ja potilaiden luokittelu sukupuolen sekä sen perusteella, voiko potilas tulla raskaaksi
  - yksityiskohtaiset ohjeet raskaudenehkäisyohjelman toteuttamiseen
  - määritelmä naisista, jotka voivat tulla raskaaksi, ja toimenpiteet, joihin lääkärin on epävarmassa tilanteessa ryhdyttävä
- tiedot turvallisuudesta naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
  - edellytys välttää sikiön altistumista valmisteelle
  - raskaudenehkäisyohjelman kuvaus
  - edellytys tehokkaan ehkäisyn käytöstä (vaikka naisen kuukautiset olisivat loppuneet) ja tehokkaan ehkäisyn määritelmä
    - raskaustestien aikataulu
    - ohjeet sopivista raskaustesteistä
    - ennen hoidon aloittamista
    - hoidon aikana ehkäisymenetelmän perusteella
    - hoidon päätyttyä
  - edellytys keskeyttää pomalidomidin käyttö, jos raskautta epäillään
  - edellytys ilmoittaa välittömästi hoitavalle lääkärille, jos raskautta epäillään
- tiedot turvallisuudesta miehille
  - edellytys välttää sikiön altistumista
  - edellytys käyttää kondomia, jos sukupuoliikumppani on raskaana tai voi tulla raskaaksi (vaikka mies olisi steriloitu vasektomialla)
    - pomalidomidihoidon aikana
    - viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen
  - siittiöiden tai sperman luovutuskielto hoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien) ja 7 päivän ajan pomalidomidihoidon päättymisen jälkeen
  - velvollisuus ilmoittaa välittömästi hoitavalle lääkärille, jos potilaan kumppani tulee raskaaksi pomalidomidin käytön aikana tai pian pomalidomidin käytön lopettamisen jälkeen
- vaatimukset mahdollisen raskauden yhteydessä
  - ohje lopettaa pomalidomidin käyttö, jos raskautta epäillään
  - edellytys ottaa yhteyttä teratologiaan ja sen diagnosointiin erikoistuneeseen tai perehtyneeseen lääkäriin tutkimuksia ja konsultointia varten
  - paikalliset yhteystiedot raskausepäilyn ilmoittamiseksi
  - raskauden raportointilomake
- Potilaan vahvistuslomake, jonka avulla voidaan varmistaa, että potilaat saavat asianmukaista neuvontaa hoidosta, ehkäisymenetelmistä ja raskaudenehkäisystä, sukupuolensa sekä sen perusteella, voiko potilas tulla raskaaksi
- haittavaikutusraportointilomakkeet

### Koulutusessitteet potilaille

Potilaille tarkoitettuja koulutusessitteitä on oltava kolmea tyyppiä:

- esite naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ja heidän kumppaneilleen
- esite naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi
- esite miespotilaille

Kaikkiin potilasesitteisiin on sisällyttävä, että

- pomalidomidi on teratogeeninen eläimille ja se on oletettavasti teratogeeninen ihmisille
- pomalidomidi saattaa aiheuttaa neutropeniaa ja trombosytopeniaa sekä säännöllisten verinäytteiden oton tarve
- potilaskortin ja sen tarpeellisuuden kuvaus
- käyttämättömien lääkkeiden hävittäminen
- potilaalle toimitettavan pomalidomidin määräämistä koskevat kansalliset tai muut sovellettavat erityisjärjestelyt
- potilas ei saa antaa pomalidomidia toiselle henkilölle
- potilas ei saa luovuttaa verta hoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien) eikä 7 päivään pomalidomidihoidon päättymisen jälkeen
- potilaan tulee kertoa lääkärille kaikista haittavaikutuksista.

Esitteeseen on sisällyttävä myös seuraavat tiedot:

Esite naispotilaille, jotka voivat tulla raskaaksi

- edellytys sikiön altistumisen välttämiseksi
- raskaudenehkäisyohjelman kuvaus
- tehokkaan ehkäisyn tarve ja tehokkaan ehkäisyn kuvaus
- raskaustestien aikataulu
  - ennen hoidon aloittamista
  - hoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien) neljän viikon välein lukuun ottamatta tapauksia, joissa munanjohdinsterilisaatio on varmistettu
  - hoidon päätyttyä
- edellytys lopettaa pomalidomidin käyttö välittömästi, jos raskautta epäillään
- edellytys ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos raskautta epäillään.

Esite miespotilaille

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

**Potilaskortti**

Potilaskorttiin on sisällyttävä seuraavat:

- vahvistus, että asianmukainen neuvonta on annettu
  - dokumentointi potilaan mahdollisuudesta tulla raskaaksi
  - raskaustestien päivämäärät ja tulokset.
- **velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
Myyntiluvan saamisen jälkeen laadittava ei-interventiorekisteri potilaista, jotka ovat saaneet pomalidomidihoidon relapsoituneen ja refraktorisen multippelin myelooman hoitoon, jotta voidaan seurata haittavaikutusten ilmaantuvuutta, Celgenen raskaudenehkäisyohjelman toteuttamista ja noudattamista sekä käyttöaiheesta poikkeavaa käyttöä, sekä maakohtainen kontrolloitu jakelujärjestelmä, josta on sovittu asianmukaisen kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa.	Kliinisen tutkimuksen loppuraportti:  30. huhtikuuta 2020

**LIITE III**  
**MYYNTPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imnovid 1 mg kapselit, kovat

pomalidomidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 1 mg:n pomalidomidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

21 kovaa kapselia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

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

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste on palautettava apteekkiin.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Iso-Britannia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/850/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Imnovid 1 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imnovid 1 mg kapselit, kovat

pomalidomidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Celgene Europe Ltd.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imnovid 2 mg kapselit, kovat  
pomalidomidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 2 mg pomalidomidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

21 kovaa kapselia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

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

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste on palautettava apteekkiin.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Iso-Britannia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/850/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Imnovid 2 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imnovid 2 mg kapselit, kovat

pomalidomidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Celgene Europe Ltd.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imnovid 3 mg kapselit, kovat  
pomalidomidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 3 mg pomalidomidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

21 kovaa kapselia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

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

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste on palautettava apteekkiin.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Iso-Britannia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/850/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Imnovid 3 mg



**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imnovid 3 mg kapselit, kovat

pomalidomidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Celgene Europe Ltd.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imnovid 4 mg kapselit, kovat  
pomalidomidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 4 mg pomalidomidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

21 kovaa kapselia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

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

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste on palautettava apteekkiin.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Iso-Britannia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/850/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Imnovid 4 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imnovid 4 mg kapselit, kovat

pomalidomidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Celgene Europe Ltd.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Imnovid 1 mg kapselit, kovat  
Imnovid 2 mg kapselit, kovat  
Imnovid 3 mg kapselit, kovat  
Imnovid 4 mg kapselit, kovat  
pomalidomidi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

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

### **Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Imnovid on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Imnovidia
3. Miten Imnovidia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Imnovidin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

## **1. Mitä Imnovid on ja mihin sitä käytetään**

### **Mitä Imnovid on**

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

### **Mihin Imnovidia käytetään**

Imnovidia käytetään aikuisille toisen, deksametasoni-nimisen (tulehdusta estävän) lääkkeen kanssa multippeliksi myeloomaksi kutsutun syövän hoitoon. Sitä käytetään potilaille, joiden myelooma on pahentunut, vaikka he ovat saaneet vähintään kahta muunlaista hoitoa, mukaan lukien lenalidomidi- ja bortetsomibi-lääkkeitä.

### **Mikä multippeli myelooma on**

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

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

### **Miten Imnovid vaikuttaa**

Imnovid vaikuttaa yhdessä deksametasonin kanssa käytettynä useilla eri tavoilla:

- estämällä myeloomasolujen kehittymistä
- stimuloimalla immuunijärjestelmää tuhoamaan syöpäsoluja
- estämällä syöpäsoluja ruokkivien verisuonten muodostumista.

Imnovid voi yhdessä deksametasonin kanssa käytettynä estää multippelia myeloomaa pahenemasta.

- Imnovidin ja deksametasonin yhdistelmä esti multippelin myelooman uusiutumisen keskimäärin 16 viikon ajan verrattuna 8 viikkoon potilailla, jotka käyttivät pelkkää deksametasonia.

## **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Imnovidia**

### **Älä ota Imnovidia:**

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

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

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Imnovidia, jos:

- sinulla on ollut aiemmin veritulppia. Laskimo- ja valtimotukosten riski on Imnovid -hoidon aikana suurentunut. Lääkäri saattaa suositella lisähoitoa (esim. varfariinia) tai Imnovid -annoksen pienentämistä, jotta veritulppariskiä voidaan pienentää.
- olet joskus saanut allergisen reaktion, kun olet ottanut tämän lääkkeen kanssa samankaltaista talidomidi- tai lenalidomidi-nimistä lääkettä. Allergisen reaktion oireita ovat esim. ihottuma, kutina, turvotus, huimauksen tunne tai hengitysvaikeudet.
- sinulla on ollut sydänkohtaus, sinulla on hengitysvaikeuksia, tupakoit tai sinulla on korkea verenpaine tai korkea veren kolesterolipitoisuus.
- elimistössäsi on suuri kokonaismäärä kasvaimia luuydin mukaan lukien. Tämä voi johtaa tilaan, jossa kasvaimet hajoavat ja aiheuttavat tiettyjen kemiallisten aineiden epätavallisen korkean pitoisuuden veressä, mikä voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan. Sydämesi sykerytmi voi myös muuttua epäsäännölliseksi. Tätä tilaa kutsutaan tuumorilyysioireyhtymäksi.
- sinulla on tai on ollut neuropatiaa (hermovaurioita, joista aiheutuu pistelyä tai kipua käsiin tai jalkateriin).

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

Sinun on hoidon päätyttyä palautettava kaikki käyttämättömät kapselit apteekkiin.

### **Raskaus, ehkäisy ja imetys – tietoa naisille ja miehille**

Seuraavia kohtia on noudatettava pomalidomidia koskevassa raskaudenehkäisyohjelmassa mainitulla tavalla.

Imnovid -hoitoa saavat naiset ja miehet eivät saa tulla raskaaksi tai siittää lasta, sillä pomalidomidin oletetaan vahingoittavan sikiötä. Sinun ja kumppanisi on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää tämän lääkkeen käytön aikana.

### **Naiset**

Älä ota Imnovidia, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta, sillä tämän lääkkeen oletetaan vahingoittavan sikiötä. Kerro ennen hoidon aloittamista lääkärille, jos voit tulla raskaaksi, vaikka pitäisitkin sitä epätodennäköisenä.

Jos voit tulla raskaaksi:

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

Jos tulet raskaaksi ehkäisytoimenpiteistä huolimatta:

- sinun on välittömästi lopetettava hoito ja käännyttävä lääkärin puoleen.

Imetys:

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

### **Miehet**

Imnovidia erittyy ihmisen siemennesteeseen.

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

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

### **Veren luovuttaminen ja verikokeet**

Et saa luovuttaa verta hoidon aikana etkä 7 päivään hoidon päättymisen jälkeen.

Sinulta otetaan verikokeita säännöllisesti ennen Imnovid -hoitoa ja sen aikana, sillä Imnovid saattaa aiheuttaa infektioita ehkäisevien verisolujen (valkosolujen) ja verenvuotoa tyrehdyttävien solujen (verihiutaleiden) määrän vähenemistä.

Lääkärisi tulisi pyytää sinua käymään verikokeissa:

- ennen hoitoa
- joka viikko hoidon kahdeksan ensimmäisen viikon aikana
- tämän jälkeen vähintään kerran kuussa niin kauan kuin otat Imnovidia.

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

### **Lapset ja nuoret**

Imnovidia ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Imnovid**

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Imnovid voi muuttaa joidenkin muiden lääkkeiden vaikutusta. Jotkut muut lääkkeet voivat myös muuttaa Imnovidin vaikutusta.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- tiettyjä sienilääkkeitä, kuten ketokonatsolia



- tiettyjä antibiootteja (esim. siprofloksasiinia tai enoksasiinia)
- tiettyjä masennuslääkkeitä, kuten fluvoksamiinia.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Joillakin potilailla esiintyy Imnovid -hoidon aikana väsymystä, huimausta, heikotusta, sekavuutta tai vireystilan heikkenemistä. Jos sinulla esiintyy näitä, älä aja autoa äläkä käytä työkaluja tai koneita.

### **3. Miten Imnovidia otetaan**

Lääkäri, jolla on kokemusta multippelin myelooman hoidosta, määrää Imnovidin sinulle.

Imnovidia käytetään yhdistelmänä deksametasoni-nimisen lääkkeen kanssa. Katso lisätietoja deksametasonin käytöstä ja vaikutuksista sen pakkausselosteesta.

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

Imnovidia ja deksametasonia otetaan hoitosykleissä.

- Yksi hoitosykli kestää 28 päivää (4 viikkoa).

### **Kuinka paljon lääkettä otetaan**

#### **Imnovid**

Suosittelut Imnovid -annos on 4 mg päivässä. Imnovidia otetaan jokaisessa neljän viikon jaksossa siten, että sitä otetaan kerran päivässä kolmen viikon ajan, minkä jälkeen pidetään viikon tauko. Eli:

- Päivät 1–21: ota Imnovidia kerran päivässä.
- Päivät 22–28: älä ota Imnovidia.

#### **Deksametasoni**

Tavanomainen deksametasonin aloitusannos on 40 mg päivässä. Deksametasonia otetaan jokaisessa neljän viikon jaksossa vain kunkin viikon ensimmäisenä päivänä. Eli:

- Kunkin syklin päivät 1, 8, 15 ja 22: ota deksametasoniannos.
- Päivät 2–7, 9–14, 16–21 ja 23–28: älä ota deksametasonia.

### **Läkkäät potilaat**

Yli 75-vuotiaiden potilaiden tavanomainen deksametasonin aloitusannos pienennetään 20 mg:aan päivässä.

Aloita kunkin hoitosyklin päättymisen jälkeen uusi hoitosykli.

Lääkäri saattaa pienentää Imnovid- tai deksametasoniannosta tai lopettaa hoidon verikokeiden tulosten tai yleisen terveydentilasi perusteella tai jos saat hoidosta haittavaikutuksia. Jos sinulla on maksan tai munuaisten toimintahäiriöitä, lääkäri tarkkailee tilaasi erittäin huolellisesti, kun saat tätä lääkettä.

### **Miten ja milloin Imnovidia otetaan**

- Älä riko, avaa äläkä pureskele kapseleita. Jos rikkoutuneesta Imnovid -kapselista pääsee jauhetta iholle, pese iho heti huolellisesti saippualla ja vedellä.
- Niele Imnovid -kapselit kokonaisina, mieluiten veden kanssa.
- Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.
- Ota Imnovidia suurin piirtein samaan aikaan joka päivä.

### **Pomalidomidihoidon kesto**

Jatka hoitosyklejä, kunnes lääkäri kehottaa sinua lopettamaan hoidon.

### **Jos otat enemmän Imnovidia kuin sinun pitäisi**

Jos otat enemmän Imnovidia kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai mene sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaasi.

### **Jos unohdat ottaa Imnovidia**

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

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

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vakavat haittavaikutukset, joita voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä

### **Lopeta Imnovidin ottaminen ja hakeudu heti lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, sillä saatat tarvita kiireellistä hoitoa**

- kuume, kurkkukipu, yskä tai muut infektion oireet (seurauksena infektioita torjuvien veren valkosolujen määrän vähenemisestä)
- verenvuoto tai mustelmien syntyminen ilman syytä (seurauksena vaikutuksista verihutaleiksi kutsuttuihin verisoluihin)
- rintakipu tai kipu ja turvotus jaloissa, etenkin säärissä tai pohkeissa (veritulpan seurauksena)
- hengenahdistus (vakavan keuhkotulehduksen tai veritulpan vuoksi).

### **Muita haittavaikutuksia**

**Hyvin yleisiä:** voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä

- keuhkojen infektiot
- veren punasolumäärän pieneneminen, mikä voi aiheuttaa anemian ja siten väsymystä ja heikotusta
- ruokahaluttomuus
- hengenahdistus (dyspnea)
- ummetus, ripuli tai pahoinvointi
- lihaskouristus, luusärky
- kehon turpoaminen, käsi varret ja jalat mukaan lukien

**Yleisiä:** voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä

- nenän, sivuonteloiden ja nielun tulehdus
- bakteerin aiheuttama veren infektio
- suuri veren kaliumpitoisuus, mikä voi aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä
- pieni veren natriumpitoisuus, mikä voi aiheuttaa väsymystä ja sekavuutta, lihasten nykimistä, kouristuskohtauksia (epileptisiä kohtauksia) tai kooman
- sekavuus
- tajunnan menetys
- tunnottomuus, pistely tai polttava tunne iholla, kivut käsissä tai jalkaterissä, heitehuimaus, vapina
- kiertoahuimaus, mikä voi vaikeuttaa seisomista tai normaalia liikkumista
- oksentelu
- ihottuma
- ihon kutina
- munuaisten vajaatoiminta
- kyvyttömyys virtsata
- lantiokipu
- poikkeavat maksakoetulokset.

**Harvinaisia:** voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta

- ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. Innovidin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

Älä käytä Innovidia, jos pakkaus on vaurioitunut tai jos siinä on merkkejä avaamisesta.

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

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Innovid sisältää**

- Vaikuttava aine on pomalidomidi
- Muut aineet ovat mannitoli, esigelatinoitu tärkkelys ja natriumstearyylifumaraatti

Innovid 1 mg kapselit, kovat:

- Yksi kapseli sisältää 1 mg:n pomalidomidia.
- Kapselin kuori sisältää: liivatetta, titaanidioksidia (E 171), indigotiinia (E 132), keltaista rautaoksidia (E 172) ja valkoista ja mustaa painomustetta.
- Painomuste sisältää: shellakkaa, titaanidioksidia (E 171), simetikonia, propyleeniglykolia (E 1520) ja ammoniumhydroksidia (E 527) (valkoinen muste) ja shellakkaa, mustaa rautaoksidia (E 172), propyleeniglykolia (E 1520) ja ammoniumhydroksidia (E 527) (musta muste).

Innovid 2 mg kapselit, kovat:

- Yksi kapseli sisältää 2 mg pomalidomidia.
- Kapselin kuori sisältää: liivatetta, titaanidioksidia (E 171), indigotiinia (E 132), keltaista rautaoksidia (E 172), erytrosiinia (E 127) ja valkoista painomustetta.
- Painomuste sisältää: valkoista mustetta, shellakkaa, titaanidioksidia (E 171), simetikonia, propyleeniglykolia (E 1520) ja ammoniumhydroksidia (E 527).

Innovid 3 mg kapselit, kovat:

- Yksi kapseli sisältää 3 mg pomalidomidia.
- Kapselin kuori sisältää: liivatetta, titaanidioksidia (E 171), indigotiinia (E 132), keltaista rautaoksidia (E 172) ja valkoista painomustetta.
- Painomuste sisältää: valkoista mustetta, shellakkaa, titaanidioksidia (E 171), simetikonia, propyleeniglykolia (E 1520) ja ammoniumhydroksidia (E 527).

Innovid 4 mg kapselit, kovat:

- Yksi kapseli sisältää 4 mg pomalidomidia.

- Kapselin kuori sisältää: liivatetta, titaanidioksidia (E 171), indigotiinia (E 132), briljanttisininen FCF:ää (E 133) ja valkoista painomustetta.
- Painomuste sisältää: valkoista mustetta, shellakkaa, titaanidioksidia (E 171), simetikonia, propyleeniglykolia (E 1520) ja ammoniumhydroksidia (E 527).

#### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Imnovid 1 mg kapselit, kovat: Tummansininen läpikuultamaton kansiosa ja keltainen läpikuultamaton runko-osa, joissa merkintä ”POML 1 mg”.

Imnovid 2 mg kapselit, kovat: Tummansininen läpikuultamaton kansiosa ja oranssi läpikuultamaton runko-osa, joissa merkintä ”POML 2 mg”.

Imnovid 3 mg kapselit, kovat: Tummansininen läpikuultamaton kansiosa ja vihreä läpikuultamaton runko-osa, joissa merkintä ”POML 3 mg”.

Imnovid 4 mg kapselit, kovat: Tummansininen läpikuultamaton kansiosa ja sininen läpikuultamaton runko-osa, joissa merkintä ”POML 4 mg”.

Jokaisessa pakkauksessa on 21 kapselia.

#### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Iso-Britannia

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi 08/2013**

#### **Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.