

 3. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Pomalidomide "Sandoz", hårde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

33590

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pomalidomide "Sandoz"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Pomalidomide "Sandoz" 1 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 1 mg pomalidomid.

Pomalidomide "Sandoz" 2 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 2 mg pomalidomid.

Pomalidomide "Sandoz" 3 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 3 mg pomalidomid.

Pomalidomide "Sandoz" 4 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 4 mg pomalidomid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

Pomalidomide "Sandoz" 1 mg hårde kapsler:

Hård gelatinekapsel med gul kapselunderdel og rød hætte, præget med ”PLM 1” på kapslens underdel med hvidt blæk.

Kapselstørrelse 4 (cirka 14,3 mm i længde).

Pomalidomide "Sandoz" 2 mg hårde kapsler:

Hård gelatinekapsel med orange kapselunderdel og rød hætte, præget med ”PLM 2” på kapslens underdel med hvidt blæk.

Kapselstørrelse 2 (cirka 18 mm i længde).

Pomalidomide "Sandoz" 3 mg hårde kapsler:

Hård gelatinekapsel med turkis kapselunderdel og rød hætte, præget med ”PLM 3” på kapslens underdel med hvidt blæk.

Kapselstørrelse 2 (cirka 18 mm i længde).

Pomalidomide "Sandoz" 4 mg hårde kapsler:

Hård gelatinekapsel med mørkeblå kapselunderdel og rød hætte, præget med ”PLM 4” på kapslens underdel med hvidt blæk.

Kapselstørrelse 2 (cirka 18 mm i længde).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Pomalidomide "Sandoz" er i kombination med bortezomib og dexamethason indiceret til behandling af voksne patienter med myelomatose, som allerede har fået mindst et behandlingsprogram, herunder lenalidomid.

Pomalidomide "Sandoz" er i kombination med dexamethason indiceret til behandling af voksne patienter med relaps og refraktær myelomatose, som allerede har fået mindst to behandlingsprogrammer, herunder både lenalidomid og bortezomib, og som udviste sygdomsprogression under den sidste behandling.

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen skal indledes og monitoreres under supervision af læger med erfaring i behandling af myelomatose.

Doseringen fortsættes eller justeres baseret på kliniske og laboratoriemæssige fund (se pkt. 4.4).

Dosering

*Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason*

Den anbefalede startdosis af pomalidomid er 4 mg taget oralt én gang dagligt på dag 1 til 14 i gentagne cyklusser af 21-dages varighed.

Pomalidomid administreres i kombination med bortezomib og dexamethason som vist i tabel 1. Den anbefalede startdosis af bortezomib er 1,3 mg/m2 intravenøst eller subkutant én gang dagligt på dagene vist i tabel 1. Den anbefalede dosis af dexamethason er 20 mg taget oralt én gang dagligt på dagene vist i tabel 1.

Behandling med pomalidomid kombineret med bortezomib og dexamethason bør gives, indtil der opstår sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

**Tabel 1. Anbefalet doseringsskema for pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason**



\* For patienter > 75 år, se specielle populationer.

*Dosisjustering eller dosisafbrydelse af pomalidomid*

For at påbegynde en ny cyklus af pomalidomid skal neutrofiltallet være ≥ 1 x 109/l, og trombocyttallet skal være ≥ 50 x 109/l.

Instruktioner i dosisafbrydelse eller dosisreduktion for pomalidomid-relaterede bivirkninger er angivet i tabel 2, og dosisniveauerne er defineret i tabel 3 nedenfor:

**Tabel 2. Instruktioner i dosisjustering af pomalidomid∞**

|  |  |
| --- | --- |
| **Toksicitet** | **Dosisjustering** |
| **Neutropeni**\*ANC\*\* < 0,5 x 109/l eller febril neutropeni (feber ≥ 38,5 °C og ANC < 1 x 109/l) | Afbryd behandlingen med pomalidomid i resten af cyklussen. Kontrollér CBC\*\*\* ugentligt. |
| ANC vender tilbage til ≥ 1 x 109/l | Genoptag behandlingen med pomalidomid med et dosisniveau lavere end den tidligere dosis. |
| For hvert efterfølgende fald < 0,5 x 109/l | Afbryd behandlingen med pomalidomid. |
| ANC vender tilbage til ≥ 1 x 109/l | Genoptag behandlingen med pomalidomid med et dosisniveau lavere end den tidligere dosis. |
| **Trombocytopeni**Trombocyttal < 25 x 109/l | Afbryd behandlingen med pomalidomid i resten af cyklussen. Kontrollér CBC\*\*\* ugentligt. |
| Trombocyttallet vender tilbage til≥ 50 x 109/l | Genoptag behandlingen med pomalidomid med et dosisniveau lavere end den tidligere dosis. |
| For hvert efterfølgende fald < 25 x 109/l | Afbryd behandlingen med pomalidomid. |
| Trombocyttallet vender tilbage til ≥ 50 x 109/l | Genoptag behandlingen med pomalidomid med et dosisniveau lavere end den tidligere dosis. |
| **Udslæt**Udslæt = grad 2-3 | Overvej dosisafbrydelse eller seponering af behandlingen med pomalidomid. |
| Udslæt = grad 4 eller vabler (herunder angioødem, anafylaksi, eksfoliativt eller bulløst udslæt, eller hvis der er mistanke om Stevens- Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) eller lægemiddelfremkaldtreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)) | Permanent seponering af behandlingen (se pkt. 4.4). |
| **Andet**Andet ≥ grad 3 pomalidomid-relaterede bivirkninger | Afbryd behandlingen med pomalidomid i resten af cyklussen. Genoptag med et dosisniveau lavere end den tidligere dosis i den næste cyklus (bivirkningen skal have fortaget sig eller være bedret til ≤ grad 2, før doseringen genstartes). |

**∞** Instruktionerne i dosisjustering i denne tabel gælder for pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason og for pomalidomid i kombination med dexamethason.

\*I tilfælde af neutropeni bør lægen overveje at anvende vækstfaktorer.

\*\*ANC – absolut neutrofiltal,

\*\*\*CBC – komplet blodtælling.

**Tabel 3. Pomalidomid dosisreduktion∞**

|  |  |
| --- | --- |
| **Dosisniveau** | **Oral pomalidomiddosis** |
| Startdosis | 4 mg |
| Dosisniveau -1 | 3 mg |
| Dosisniveau -2 | 2 mg |
| Dosisniveau -3 | 1 mg |

**∞**Dosisreduktionen i denne tabel gælder for pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason og for pomalidomid i kombination med dexamethason.

Hvis der opstår bivirkninger efter dosisreduktion til 1 mg, bør behandlingen seponeres.

*Potente CYP1A2-hæmmere*

Hvis potente CYP1A2-hæmmere (f.eks. ciprofloxacin, enoxacin og fluvoxamin) administreres sammen med pomalidomid, skal dosis af pomalidomid reduceres med 50 % (se pkt. 4.5 og 5.2).

*Dosisjustering eller dosisafbrydelse af bortezomib*

For instruktioner i dosisafbrydelser eller -reduktioner for bortezomib-relaterede bivirkninger, henvises lægerne til produktresuméet for bortezomib.

*Dosisjustering eller dosisafbrydelse af dexamethason*

Instruktioner i dosisafbrydelser eller -reduktioner for lavdosis-dexamethason-relaterede bivirkninger er anført i tabel 4 og 5 nedenfor. Beslutninger om dosisafbrydelse eller dosisgenoptagelse sker efter lægens skøn i henhold til produktresuméet.

**Tabel 4. Instruktioner i dosisjustering af dexamethason**

|  |  |
| --- | --- |
| **Toksicitet** | **Dosisjustering** |
| Dyspepsi = grad 1-2Dyspepsi ≥ grad 3 | Oprethold dosis og behandl med histamin-(H2-) blokker eller tilsvarende. Reducer med et dosisniveau, hvis symptomerne varer ved.Afbryd dosis, indtil symptomerne kontrolleres. Tilføj H2-blokker eller tilsvarende og genoptag med et dosisniveau lavere end den tidligere dosis. |
| Ødem ≥ grad 3 | Anvend diuretika som nødvendigt og reducer dosis med et dosisniveau. |
| Forvirring og humørsvingninger ≥ grad 2 | Afbryd dosis, indtil symptomerne forsvinder. Genoptag med et dosisniveau lavere end den tidligere dosis. |
| Muskelsvaghed ≥ grad 2 | Afbryd dosis, indtil muskelsvaghed ≤ grad 1. Genoptag med et dosisniveau lavere end den tidligere dosis. |
| Hyperglykæmi ≥ grad 3 | Reducer dosis med et dosisniveau. Behandl med insulin eller orale antidiabetika efter behov. |
| Akut pankreatitis | Seponer dexamethason fra behandlings­programmet. |
| Andre ≥ grad 3 dexamethason-relaterede bivirkninger | Stop behandlingen med dexamethason, indtil bivirkningen er bedret til ≤ grad 2. Genoptag med et dosisniveau lavere end den tidligere dosis. |

Hvis toksiciteterne varer længere end 14 dage, skal dexamethasondosis genoptages med et dosisniveau lavere end den tidligere dosis.

**Tabel 5. Dexamethason dosisreduktion**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Dosisniveau** | **≤ 75 år****Dosis (cyklus 1-8: Dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 i en 21-dages cyklus****Cyklus ≥ 9: Dag 1, 2, 8, 9 i en 21-dages cyklus)** | > **75 år****Dosis (cyklus 1-8: Dag 1, 2, 4, 5, 8, 9,****11, 12 i en 21-dages cyklus****Cyklus ≥ 9: Dag 1, 2, 8, 9 i en 21- dages cyklus)** |
| Startdosis | 20 mg | 10 mg |
| Dosisniveau -1 | 12 mg | 6 mg |
| Dosisniveau -2 | 8 mg | 4 mg |

Dexamethason bør seponeres, hvis patienten ikke kan tåle 8 mg, hvis ≤ 75 år, eller 4 mg, hvis **>** 75 år.

I tilfælde af permanent seponering af en eller flere af komponenterne af behandlings­programmet, fortsættes de resterede lægemidler efter lægens skøn.

*Pomalidomid i kombination med dexamethason*

Den anbefalede startdosis af pomalidomid er 4 mg taget oralt én gang dagligt på dag 1 til 21 i hver cyklus af 28-dages varighed.

Den anbefalede dosis af dexamethason er 40 mg taget oralt én gang dagligt på dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dages cyklus.

Behandling med pomalidomid kombineret med dexamethason bør gives, indtil der opstår sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

*Dosisjustering eller dosisafbrydelse af pomalidomid*

Instruktioner i dosisafbrydelser eller -reduktioner for pomalidomid relaterede bivirkninger er anført i tabel 2 og 3 nedenfor.

*Dosisjustering eller dosisafbrydelse af dexamethason*

Instruktioner i dosisjustering for dexamethason-relaterede bivirkninger er anført i tabel 4. Instruktioner i dosisreduktion for dexamethason-relaterede bivirkninger er anført i tabel 6 nedenfor. Beslutningerne om dosisafbrydelse/genoptagelse er imidlertid op til lægens skøn i henhold til det gældende produktresumé.

**Tabel 6. Dexamethason dosisreduktion**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Dosisniveau** | **≤ 75 år****Dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dages cyklus** | **> 75 år****Dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dages cyklus** |
| Startdosis | 40 mg | 20 mg |
| Dosisniveau -1 | 20 mg | 12 mg |
| Dosisniveau -2 | 10 mg | 8 mg |

Dexamethason bør seponeres, hvis patienten ikke kan tåle 10 mg, hvis ≤ 75 år, eller 8 mg, hvis **>** 75 år.

Specielle populationer

*Ældre*

Dosisjustering af pomalidomid er ikke nødvendig.

*Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason*

For patienter >75 år er startdosis af dexamethason:

* For cyklus 1 til 8: 10 mg én gang dagligt på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i hver 21-dages behandlingscyklus
* For cyklus 9 og fremover: 10 mg én gang dagligt på dag 1, 2, 8 og 9 i hver 21-dages behandlingscyklus.

*Pomalidomid i kombination med dexamethason*

For patienter > 75 år er startdosis af dexamethason:

* 20 mg én gang dagligt på dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dages cyklus.

*Nedsat leverfunktion*

Patienter med total serum bilirubin > 1,5 ULN (øvre normalgrænse) blev ekskluderet fra de kliniske studier. Nedsat leverfunktion har en beskeden indvirkning på pomalidomids farmakokinetik (se pkt. 5.2). Justering af startdosis af pomalidomid er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion, defineret i henhold til Child-Pugh-kriterier. Patienter med nedsat leverfunktion bør dog overvåges nøje for bivirkninger, og dosis af pomalidomid bør reduceres eller behandlingen afbrydes, såfremt det er nødvendigt.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering af pomalidomid er ikke nødvendig for patienter med nedsat nyrefunktion. På dage med hæmodialyse bør patienterne tage deres pomalidomiddosis efter hæmodialyse.

*Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende pomalidomid hos den pædiatriske population i alderen 0-17 år til indikationen myelomatose.

Uden for dets godkendte indikationer er pomalidomid blevet undersøgt hos børn i alderen 4 til 18 år med recidiverende eller progredierende hjernetumorer. Ud fra studieresultaterne kunne det imidlertid ikke konkluderes, at fordelene ved en sådan brug opvejer risiciene. De nuværende tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Administration

Oral anvendelse.

Pomalidomide "Sandoz" hårde kapsler bør tages oralt på samme tidspunkt hver dag. Kapslerne må ikke åbnes, knækkes eller tygges (se pkt. 6.6). Kapslerne skal bør sluges hele, helst med vand, enten sammen med eller uden mad. Hvis patienten glemmer at tage en dosis pomalidomid en dag, skal patienten tage den normale, ordinerede dosis på det normale tidspunkt den efterfølgende dag. Patienterne bør ikke justere dosis for at erstatte en tidligere glemt dosis.

Det anbefales kun at trykke på den ene ende af kapslen for at få den ud af blisteren. Derved nedsættes risikoen for at deformere eller knække kapslen.

**4.3 Kontraindikationer**

* Graviditet.
* Kvinder i den fertile alder, medmindre alle betingelserne i ”Programmet til svangerskabsforebyggelse” er opfyldt (se pkt. 4.4 og 4.6).
* Mandlige patienter, der ikke kan følge eller overholde de påkrævede præventionsmetoder (se pkt. 4.4).
* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Teratogenicitet

Pomalidomid må ikke tages under graviditet, da der forventes en teratogen virkning. Pomalidomid er strukturelt i familie med thalidomid. Thalidomid er kendt som et teratogent stof hos mennesker og forårsager svære livstruende fødselsdefekter. Det blev fundet, at pomalidomid var teratogent hos både rotter og kaniner, når det blev administreret i perioden med major organogenese (se pkt. 5.3).

Betingelserne i ”Programmet til svangerskabsforebyggelse” skal overholdes af alle patienter, medmindre der er pålidelige beviser for, at patienten ikke er i den fertile alder.

Kriterier for, at kvinder ikke er i den fertile alder

En kvindelig patient eller en kvindelig partner til en mandlig patient betragtes som ikke at være i den fertile alder, hvis hun opfylder mindst et af følgende kriterier:

* Alder ≥ 50 år med naturlig amenorré i ≥ 1 år (amenorré som følge af cancerbehandling eller under amning udelukker ikke fertilitet)
* Tidlig menopause bekræftet af en speciallæge i gynækologi
* Tidligere bilateral salpingo-ooforektomi eller hysterektomi
* XY-genotype, Turner-syndrom, uterus-agenesi.

Rådgivning

Pomalidomid er kontraindiceret til kvinder i den fertile alder, medmindre alle følgende kriterier opfyldes:

* Kvinden er oplyst om og har indsigt i den forventede teratogene risiko for det ufødte barn
* Kvinden forstår nødvendigheden af en sikker, uafbrudt kontraception i mindst 4 uger, før behandlingen indledes, under hele behandlingsforløbet og i mindst 4 uger efter behandlingens afslutning
* Selv hvis en kvinde i den fertile alder har amenorré, skal hun følge alle rådene om sikker kontraception
* Kvinden skal være i stand til at benytte effektive præventionsmetoder
* Kvinden har fået information om og forstår de potentielle følger af graviditet og nødvendigheden af omgående at søge læge, hvis der er risiko for graviditet
* Kvinden forstår nødvendigheden af at påbegynde behandlingen, så snart pomalidomid er blevet ordineret efter en negativ graviditetstest
* Kvinden forstår nødvendigheden af og accepterer at få foretaget en graviditetstest mindst hver 4. uge undtagen ved bekræftet æggeleder-sterilisation
* Kvinden bekræfter, at hun forstår risikoen og de nødvendige sikkerhedsforanstaltninger, som er forbundet med brugen af pomalidomid.

Den ordinerende læge skal for kvinder i den fertile alder sikre, at:

* Patienten overholder betingelserne i ”Programmet til svangerskabsforebyggelse”, herunder bekræftelse af, at patienten har et passende forståelsesniveau
* Patienten har anerkendt ovennævnte betingelser.

Farmakokinetiske data har vist, at pomalidomid er til stede i sæden under behandlingen hos mandlige patienter, som tager pomalidomid. Som forholdsregel og under hensyntagen til særlige patientpopulationer med potentiel forlænget eliminationstid, såsom ved nedsat leverfunktion, skal alle mandlige patienter, som tager pomalidomid, opfylde følgende betingelser:

* Han forstår den forventede teratogene risiko ved seksuelt samvær med en kvinde, som er gravid eller i den fertile alder.
* Han forstår nødvendigheden af at bruge kondom ved seksuelt samvær med en kvinde, som er gravid eller i den fertile alder, der ikke anvender sikker kontraception, under hele behandlingens varighed, under dosisafbrydelse og i 7 dage efter dosisafbrydelser og/eller seponering. Dette omfatter vasektomerede mænd, som bør bruge kondom ved seksuelt samvær med en kvinde, som er gravid eller i den fertile alder, da sædvæsken stadig kan indeholde pomalidomid, selvom den ikke indeholder spermatozoer.
* Han forstår, at hvis den kvindelige partner bliver gravid, mens han tager pomalidomid eller 7 dage efter, han er holdt op med at tage pomalidomid, skal han straks informere den behandlende læge, og at det anbefales, at den kvindelige partner bliver henvist til en læge med speciale eller erfaring i teratologi for evaluering og rådgivning.

Kontraception

Kvinder i den fertile alder skal benytte mindst en sikker kontraception i mindst 4 uger før pomalidomid-behandlingen, under behandlingen, og i mindst 4 uger efter behandlingen. Dette gælder selv i tilfælde af dosisafbrydelse, medmindre patienten forpligter sig til absolut og vedvarende seksuel afholdenhed, som bekræftes hver måned. Hvis patienten ikke benytter sikker kontraception, skal han/hun henvises til relevant uddannede sundhedspersoner for at få rådgivning om kontraception, således at kontraceptionen kan påbegyndes.

Følgende kan betragtes som eksempler på velegnede kontraceptionsmetoder:

* Implantat
* Spiral, som frigiver levonorgestrel
* Medroxyprogesteronacetat-depot
* Sterilisation ved lukning af æggelederne
* Seksuelt samleje kun med en vasektomeret mandlig partner. Vasektomien skal bekræftes af to negative sædanalyser
* Mini-piller kun med ægløsningshæmmende progestogen (f.eks. desogestrel)

På grund af den øgede risiko for venøs tromboemboli hos patienter med myelomatose, som tager pomalidomid og dexamethason, anbefales p-piller af kombinationstypen ikke (se også pkt. 4.5). Hvis en patient aktuelt anvender p-piller af kombinationstypen, bør patienten skifte til én af de ovenstående effektive metoder. Risikoen for venetrombose vedvarer i 4−6 uger efter ophør med p-piller af kombinationstypen. Virkningen af steroider til kontraception kan muligvis være nedsat ved samtidig behandling med dexamethason (se pkt. 4.5).

Implantater og spiraler, der afgiver levonorgestrel, forbindes med en øget infektionsrisiko på opsætningstidspunktet og uregelmæssig vaginal blødning. Det bør overvejes at give antibiotika profylaktisk, især til patienter med neutropeni.

Spiraler, som afgiver kobber, bør ikke bruges på grund af den potentielle risiko for infektion på opsætningstidspunktet og blodtabet ved menstruation, hvilket kan indebære en risiko for patienter med svær neutropeni eller svær trombocytopeni.

Graviditetstest

I overensstemmelse med lokal praksis skal der udføres lægeligt superviserede graviditetstests på kvinder i den fertile alder. Testene skal have en minimumfølsomhed på 25 mIE/ml og foretages som beskrevet nedenfor. Dette krav omfatter også kvinder i den fertile alder, som praktiserer absolut og vedvarende seksuel afholdenhed. Ideelt bør udførelse af graviditetstest, ordinering og udlevering foregå samme dag. Udlevering af pomalidomid til kvinder i den fertile alder bør ske inden for 7 dage efter ordinering.

*Før behandling indledes*

En lægeligt superviseret graviditetstest skal udføres enten under selve den konsultation, hvor patienten får ordineret pomalidomid, eller inden for de sidste 3 dage inden konsultationen hos den ordinerende læge. I begge tilfælde skal patienten have benyttet sikker kontraception i mindst 4 uger. Testen skal sikre, at patienten ikke er gravid, når hun indleder behandlingen med pomalidomid.

*Opfølgning og afslutning af behandling*

En lægeligt superviseret graviditetstest skal gentages mindst hver 4. uge, inklusive mindst 4 uger efter afslutning af behandlingen undtagen ved bekræftet æggeleder-sterilisation. Disse graviditetstests skal udføres enten under selve den konsultation, hvor patienten får ordineret lenalidomid, eller inden for de sidste 3 dage inden konsultationen hos den ordinerende læge.

Yderligere sikkerhedsforanstaltninger

Patienten skal instrueres i aldrig at give dette lægemiddel til andre personer og i at returnere eventuelt ikke anvendte kapsler på apoteket, når behandlingen er afsluttet.

Patienten må ikke donere blod, sæd eller sperm under behandlingen (herunder ved pausering af behandlingen) og i mindst 7 dage efter ophør med behandlingen med pomalidomid.

Sundhedspersoner og omsorgspersoner skal bære engangshandsker, når de håndterer blisteren eller kapslen. Kvinder, der er gravide eller tror, de kan være gravide, må ikke håndtere blisteren eller kapslen (se pkt. 6.6).

Undervisningsmaterialer, begrænsning for ordination og udlevering

Med henblik på at hjælpe patienter med at undgå føtal eksponering for pomalidomid vil indehaveren af markedsføringstilladelsen udlevere undervisningsmateriale til sundhedspersoner for at skærpe opmærksomheden på advarslerne vedrørende pomalidomids forventede teratogenicitet, for at rådgive om kontraception før behandlingen påbegyndes, og for at rådgive om nødvendigheden af graviditetstests. Den ordinerende læge skal informere patienten om den forventede teratogene risiko og om de strenge svangerskabsforebyggende forholdsregler, som er specificeret i ”Programmet til svangerskabsforebyggelse” og udlevere patientbrochure, patientkort og/eller tilsvarende redskaber af relevans til patienten efter aftale med den nationale kompetente myndighed. Der er blevet implementeret et kontrolleret adgangsprogram i samarbejde med hver nationale kompetente myndighed, som omfatter brug af et patientkort og/eller tilsvarende redskaber til kontrol af ordination og/eller udlevering samt indsamling af information i forbindelse med indikationen for at monitorere *off label-*anvendelse nøje i det pågældende land. Ideelt bør graviditetstest, ordination og udlevering foregå samme dag. Udlevering af pomalidomid til kvinder i den fertile alder skal ske inden for 7 dage efter ordination og efter en lægeligt overvåget negativ graviditetstest. Ordinationer til kvinder i den fertile alder kan være af en maksimal behandlingsvarighed på 4 uger i henhold til dosisregimerne for de godkendte indikationer (se pkt. 4.2), og ordinationer til alle andre patienter kan være af en maksimal behandlingsvarighed på 12 uger.

Hæmatologiske hændelser

Neutropeni var den hyppigst rapporterede grad 3 eller 4 hæmatologiske bivirkning hos patienter med relaps / refraktær myelomatose, efterfulgt af anæmi og trombocytopeni. Patienterne bør monitoreres for hæmatologiske bivirkninger, især neutropeni. Patienterne skal informeres om at rapportere febrile episoder øjeblikkeligt. Lægerne skal være på udkig efter tegn på blødning, herunder epistaxis, især ved samtidig anvendelse af lægemidler, der vides at øge risikoen for blødning (se pkt. 4.8). Fuldstændig blodtælling bør udføres ved *baseline*, ugentligt i de første 8 uger og derefter månedligt. Dosisjustering kan være nødvendig (se pkt. 4.2). Patienterne kan have behov for støttende behandling med blodprodukter og/eller vækstfaktorer.

Tromboemboliske hændelser

Patienter i behandling med pomalidomid enten i kombination med bortezomib og dexamethason eller i kombination med dexamethason har udviklet venøse tromboemboliske hændelser (hovedsageligt dyb venetrombose og lungeemboli) samt arterielle trombotiske hændelser (myokardieinfarkt og cerebrovaskulært anfald) (se pkt. 4.8). Patienter med kendte risikofaktorer for tromboemboli – herunder tidligere trombose – bør monitoreres nøje. Det skal forsøges at minimere alle risikofaktorer, der kan modificeres (f.eks. rygning, hypertension og hyperlipidæmi). Patienter og læger rådes til at være på udkig for tegn og symptomer på tromboemboli. Patienterne skal informeres om at søge læge, hvis de udvikler symptomer som stakåndethed, brystsmerter, hævede arme eller ben. Antikoagulantia (medmindre det er kontraindiceret) anbefales (såsom acetylsalicylsyre, warfarin, heparin eller clopidogrel), især til patienter med yderligere risikofaktorer for trombose. Beslutning om profylaktiske forholdsregler bør træffes efter omhyggelig overvejelse af den individuelle patients underliggende risikofaktorer. I de kliniske studier fik patienterne profylaktisk acetylsalicylsyre eller alternativ antitrombotisk behandling. Anvendelsen af erytropoietiske stoffer medfører en risiko for trombotiske hændelser, herunder tromboemboli. Derfor bør erytropoietiske stoffer samt andre stoffer, der kan øge risikoen for trombotiske hændelser, anvendes med forsigtighed.

Thyroideasygdomme

Der er rapporteret tilfælde af hypotyroidisme. Optimal kontrol af komorbide tilstande, der påvirker thyreoideafunktionen, anbefales før behandlingen påbegyndes. Overvågning af thyreoideafunktionen anbefales ved behandlingsstart og fortløbende.

Perifer neuropati

Patienter med aktuel ≥ grad 2 perifer neuropati blev ekskluderet fra de kliniske studier med pomalidomid. Der bør udvises en passende forsigtighed, når behandling med pomalidomid hos sådanne patienter overvejes.

Signifikant hjertedysfunktion

Patienter med signifikant hjertedysfunktion (kronisk hjertesvigt [NYHA klasse III eller IV], myokardieinfarkt inden for 12 måneder før studiestart, ustabil eller dårligt kontrolleret angina pectoris) blev ekskluderet fra de kliniske studier med pomalidomid. Der er blevet rapporteret hjertehændelser, herunder kongestivt hjertesvigt, lungeødem og atrieflimmer (se pkt. 4.8), primært hos patienter med eksisterende hjertesygdom eller risikofaktorer for hjertet. Der bør udvises passende forsigtighed, når behandling med pomalidomid hos sådanne patienter overvejes, herunder periodisk overvågning for tegn og symptomer på hjertehændelser.

Tumorlysesyndrom

Patienter med stor tumorbyrde inden behandlingen har den største risiko for at få tumorlysesyndrom. Disse patienter skal overvåges nøje, og der skal tages passende forholdsregler.

Anden primær malignitet

Anden primær malignitet, såsom hudcancer, der ikke er melanoma, er blevet rapporteret hos patienter, der fik pomalidomid (se pkt. 4.8). Før og under behandlingen bør lægerne evaluere patienterne nøje med standardmetoder for cancerscreening for fremkomst af anden primær malignitet og påbegynde relevant behandling.

Allergiske reaktioner og svære hudreaktioner

Der er blevet rapporteret angioødem, anafylaksi og svære dermatologiske reaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), ved brug af pomalidomid (se pkt. 4.8). Patienterne skal underrettes om tegn og symptomer på disse reaktioner af dem, der ordinerer lægemidlet, og skal instrueres i straks at søge lægehjælp, hvis de udvikler disse symptomer.

Pomalidomid skal seponeres ved eksfoliativt eller bulløst udslæt, eller hvis der er mistanke om SJS, TEN eller DRESS. Behandlingen må ikke genoptages, hvis den er blevet seponeret på grund af disse reaktioner. Patienter med tidligere alvorlige allergiske reaktioner under behandling med thalidomid eller lenalidomid blev ekskluderet fra de kliniske studier. Sådanne patienter kan have en større risiko for overfølsomhedsreaktioner og bør ikke få pomalidomid. Det bør overvejes at afbryde eller seponere pomalidomid for grad 2-3 hududslæt. Pomalidomid skal seponeres permanent for angioødem og anafylaksi.

Svimmelhed og forvirring

Der er blevet rapporteret svimmelhed og forvirret tilstand med pomalidomid. Patienterne skal undgå situationer, hvor svimmelhed og forvirring kan være et problem, og de bør undgå at tage andre lægemidler, der kan forårsage svimmelhed eller forvirring uden først at søge rådgivning hos lægen.

Interstitiel lungesygdom (ILD - *interstitial lung disease*)

ILD og relaterede hændelser, herunder tilfælde af pneumonitis, er blevet observeret med pomalidomid. Der bør udføres en nøje vurdering af patienter med akut opstået eller uforklarlig forværring af lungesymptomerne for at udelukke ILD. Pomalidomid bør afbrydes, mens disse symptomer undersøges og hvis ILD bekræftes, skal passende behandling iværksættes. Pomalidomid må kun genoptages efter en grundig evaluering af fordele og risici.

Leversygdomme

Markant forhøjede niveauer af alaninaminotransferase og bilirubin er blevet observeret hos patienter i behandling med pomalidomid (se pkt. 4.8). Der har også været tilfælde af hepatitis, som førte til seponering af pomalidomid. Det anbefales at overvåge leverfunktionen regelmæssigt i løbet af de første 6 måneders behandling med pomalidomid og derefter i henhold til klinisk indikation.

Infektioner

Der er i sjældne tilfælde blevet rapporteret om reaktivering af hepatitis B hos patienter, der fik pomalidomid i kombination med dexamethason, og som tidligere er blevet inficeret med hepatitis B- virus (HBV). Nogle af disse tilfælde udviklede sig til akut leversvigt, og førte til seponering af pomalidomid. Hepatitis B-virusstatus skal bestemmes før påbegyndelse af behandling med pomalidomid. For patienter, der testes positive for HBV-infektion, anbefales konsultation med en læge med ekspertise i behandlingen af hepatitis B. Der bør udvises forsigtighed, når pomalidomid anvendes i kombination med dexamethason til patienter, der tidligere er blevet inficeret med HBV, herunder patienter, som er anti-HBc-positive, men HBsAg-negative. Disse patienter bør overvåges nøje for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion under hele behandlingen.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Der er indberettet tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati, herunder med dødelig udgang, ved behandling med pomalidomid. PML blev indberettet fra flere måneder til flere år efter påbegyndelse af behandling med pomalidomid. Der er generelt indberettet tilfælde hos patienter, der er i samtidig behandling med dexamethason, eller som tidligere er blevet behandlet med anden immunsupprimerende kemoterapi. Læger bør overvåge patienterne med regelmæssige intervaller og overveje PML ved differentialdiagnostik hos patienter med nye eller forværrede neurologiske symptomer eller kognitive eller adfærdsmæssige tegn eller symptomer. Patienterne bør også have at vide, at de skal orientere deres partner eller omsorgspersoner om behandlingen, da disse kan bemærke symptomer, som patienten ikke selv er klar over.

Undersøgelsen for PML omfatter neurologisk udredning, MR-scanning af hjernen og analyse af cerebrospinalvæsken for JC-virus (JCV)-DNA ved hjælp af polymerasekædereaktion (PCR) eller en JCV-test på en biopsi af hjernevæv. En negativ JCV-PCR udelukker ikke PML. Yderligere opfølgning og undersøgelser kan være nødvendige, hvis der ikke kan stilles en alternativ diagnose.

Hvis der er mistanke om PML, skal behandlingen standses, indtil PML er udelukket. Hvis PML bekræftes, skal pomalidomid seponeres permanent.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Virkningen af pomalidomid på andre lægemidler

Pomalidomid forventes ikke at forårsage klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner på grund af CYP-isoenzymhæmning eller -induktion eller transporterhæmning, når det administreres samtidigt med substrater for disse enzymer eller transportere. Muligheden for sådanne interaktioner, herunder pomalidomids mulige påvirkning af farmakokinetikken af oral kontraception af kombinationstypen, er ikke blevet klinisk evalueret (se pkt. 4.4 Teratogenicitet).

Virkningen af andre lægemidler på pomalidomid

Pomalidomid metaboliseres delvist af CYP1A2 og CYP3A4/5. Det er også et substrat for P- glykoprotein. Administration af pomalidomid sammen med den potente CYP3A4/5- og P-gp-hæmmer ketoconazol eller den potente CYP3A4/5-inducer carbamazepin havde ingen klinisk relevant virkning på eksponeringen for pomalidomid. Samtidig administration af den potente CYP1A2-hæmmer fluvoxamin og pomalidomid, når ketoconazol var til stede, øgede den gennemsnitlige eksponering for pomalidomid med 107 % (90 % konfidensinterval 91-124 %) sammenlignet med pomalidomid plus ketoconazol. I et andet studie, der blev udført for udelukkende at evaluere metaboliske ændringer pga. CYP1A2-hæmning, øgede samtidig administration af fluvoxamin alene og pomalidomid den gennemsnitlige eksponering for pomalidomid med 125 % (90 % konfidensinterval 98-157 %) sammenlignet med pomalidomid alene. Hvis potente CYP1A2-hæmmere (f.eks. ciprofloxacin, enoxacin og fluvoxamin) administreres sammen med pomalidomid, skal dosis af pomalidomid reduceres med 50 %.

Dexamethason

Samtidig administration af flere doser på op til 4 mg pomalidomid og 20-40 mg dexamethason (en svag til moderat inducer af flere CYP-enzymer, herunder CYP3A) til patienter med myelomatose havde ingen indvirkning på farmakokinetikken af pomalidomid sammenlignet med pomalidomid administreret alene.

Virkningen af dexamethason på warfarin kendes ikke. Omhyggelig monitorering af warfarinkoncentrationen tilrådes under behandlingen.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende en sikker kontraceptionsmetode. Hvis en kvinde, som er i behandling med pomalidomid, bliver gravid, skal behandlingen ophøre, og patienten skal henvises til en læge med speciale eller erfaring i teratologi til vurdering og rådgivning. Hvis en kvindelig partner til en mandlig patient, som tager pomalidomid, bliver gravid, anbefales det at henvise den kvindelige partner til en læge med speciale eller erfaring i teratologi for vurdering og rådgivning. Pomalidomid er til stede i human sæd. Som forholdsregel skal alle mandlige patienter, der er i behandling med pomalidomid, benytte kondom under hele behandlingen, under dosisafbrydelse og i 7 dage efter behandlingsophør, hvis deres partner er gravid eller i den fertile alder og ikke bruger kontraception (se pkt. 4.3 og 4.4).

Graviditet

Der forventes en teratogen virkning af pomalidomid hos mennesker. Pomalidomid er kontraindiceret under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, undtagen hvor alle betingelserne for svangerskabsforebyggelse er opfyldt (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amning

Det er ukendt, om pomalidomid udskilles i human mælk. Pomalidomid blev detekteret i mælken hos diegivende rotter, der havde fået pomalidomid. På grund af den potentielle risiko for bivirkninger fra pomalidomid hos ammede spædbørn, skal det besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Imnovid seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Det er fundet, at pomalidomid har en negativ virkning på fertiliteten, og at det er teratogent hos dyr. Pomalidomid krydsede placenta og blev detekteret i fosterets blod efter administration til drægtige kaniner (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Pomalidomid påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Træthed, nedsat bevidsthed, forvirring og svimmelhed er rapporteret under brug af pomalidomid. Hvis patienten er påvirket, skal han/hun informeres om ikke at føre motorkøretøj eller udføre farlige opgaver under behandlingen med pomalidomid.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

*Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason*

De mest almindeligt rapporterede forstyrrelser i blod og lymfesystem var neutropeni (54,0 %), trombocytopeni (39,9 %) og anæmi (32,0 %). Andre hyppigt rapporterede bivirkninger omfattede perifer sensorisk neuropati (48,2 %), træthed (38,8 %), diarré (38,1 %), forstoppelse (38,1 %) og perifert ødem (36,3 %). De mest almindeligt rapporterede grad 3 eller 4 bivirkninger var forstyrrelser i blod og lymfesystem, herunder neutropeni (47,1 %), trombocytopeni (28,1 %) og anæmi (15,1 %).

Den mest almindeligt rapporterede alvorlige bivirkning var pneumoni (12,2 %). Andre alvorlige rapporterede bivirkninger omfattede pyreksi (4,3 %), infektion i de nedre luftveje (3,6 %), influenza (3,6 %), lungeemboli (3,2 %), atrieflimmer (3,2 %) og akut nyreskade (2,9 %).

*Pomalidomid i kombination med dexamethason*

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger i kliniske studier var inden for blod og lymfesystem, herunder anæmi (45,7 %), neutropeni (45,3 %) og trombocytopeni (27 %), inden for almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet, herunder træthed (28,3 %), pyreksi (21 %) og perifert ødem (13 %), samt inden for infektioner og parasitære sygdomme, herunder pneumoni (10,7 %). Bivirkninger relateret til perifer neuropati blev rapporteret hos 12,3 % af patienterne, og venøse emboliske eller trombotiske (VTE) bivirkninger blev rapporteret hos 3,3 % af patienterne. De mest almindeligt rapporterede grad 3 eller 4 bivirkninger var inden for blod og lymfesystem, herunder neutropeni (41,7 %), anæmi (27 %) og trombocytopeni (20,7 %), inden for infektioner og parasitære sygdomme, herunder pneumoni (9 %), samt inden for almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet, herunder træthed (4,7 %), pyreksi (3 %) og perifert ødem (1,3 %). Den mest almindeligt rapporterede alvorlige bivirkning var pneumoni (9,3 %). Andre rapporterede alvorlige bivirkninger omfattede febril neutropeni (4,0 %), neutropeni (2,0 %), trombocytopeni (1,7 %) og VTE-bivirkninger (1,7 %).

Bivirkningerne havde tendens til at opstå hyppigere i de første 2 behandlingscyklusser med pomalidomid.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger observeret hos patienter behandlet med pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason, pomalidomid i kombination med dexamethason og fra overvågning efter markedsføring er anført i tabel 7 i henhold til systemorganklasse (SOC) og hyppighed for alle bivirkninger og for grad 3 eller 4 bivirkninger.

Hyppigheder defineres i henhold til gældende retningslinjer som: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 7. Bivirkninger rapporteret i kliniske studier og efter markedsføring**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Behandlingskombination** | **Pomalidomid/ bortezomib/dexamethason** | **Pomalidomid/ dexamethason** |
| **Systemorganklasse****/foretrukken term** | **Alle bivirkninger** | **Grad 3−4****bivirkninger** | **Alle bivirkninger** | **Grad 3−4****bivirkninger** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Pneumoni | Meget almindelig | Meget almindelig | - | - |
| Pneumoni (bakterie-, virus- og svampeinfektioner, herunder opportunistiske infektioner) | - | - | Meget almindelig | Almindelig |
| Bronkitis | Meget almindelig | Almindelig | Almindelig | Ikke almindelig |
| Øvre luftvejsinfektion | Meget almindelig | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Viral øvre luftvejsinfektion | Meget almindelig | - | - | - |
| Sepsis | Almindelig | Almindelig | - | - |
| Septisk shock | Almindelig | Almindelig | - | - |
| Neutropenisk sepsis | - | - | Almindelig | Almindelig |
| *Clostridium difficile*-kolitis | Almindelig | Almindelig | - | - |
| Bronkopneumoni | - | - | Almindelig | Almindelig |
| Luftvejsinfektion | Almindelig | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Nedre luftvejsinfektion | Almindelig | Almindelig | - | - |
| Lungeinfektion | Almindelig | Ikke almindelig | - | - |
| Influenza | Meget almindelig | Almindelig | - | - |
| Bronkiolitis | Almindelig | Almindelig | - | - |
| Urinvejsinfektion | Meget almindelig | Almindelig | - | - |
| Nasofaryngitis | - | - | Almindelig | - |
| Herpes zoster | - | - | Almindelig | Ikke almindelig |
| Reaktivering af hepatitis B | - | - | Ikke kendt\* | Ikke kendt\* |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** |
| Basalcellekarcinom | Almindelig | Ikke almindelig | - | - |
| Basalcellekarcinom i huden | - | - | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Planocellulært karcinom i huden | - | - | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| **Blod og lymfesystem** |
| Neutropeni | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Trombocytopeni | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Leukopeni | Meget almindelig | Almindelig | Meget almindelig | Almindelig |
| Anæmi | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Febril neutropeni | Almindelig | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Lymfopeni | Almindelig | Almindelig | - | - |
| Pancytopeni | - | - | Almindelig\* | Almindelig\* |
| **Immunsystemet** |
| Angioødem | - | - | Almindelig\* | Ikke almindelig\* |
| Urticaria | - | - | Almindelig\* | Ikke almindelig\* |
| Anafylaksi | Ikke kendt\* | Ikke kendt\* | - | - |
| Afstødning af transplanterede solide organer | Ikke kendt\* | - | - | - |
| **Det endokrine system** |
| Hypothyroidisme | Ikke almindelig\* | - | - | -- |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Hypokaliæmi | Meget almindelig | Almindelig | - | - |
| Hyperglykæmi | Meget almindelig | Almindelig | - | - |
| Hypomagnesiæmi | Almindelig | Almindelig | - | - |
| Hypocalcæmi | Almindelig | Almindelig | - | - |
| Hypofosfatæmi | Almindelig | Almindelig | - | - |
| Hyperkaliæmi | Almindelig | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Hypercalcæmi | Almindelig | Almindelig | - | - |
| Hyponatriæmi | - | - | Almindelig | Almindelig |
| Nedsat appetit | - | - | Meget almindelig | Ikke almindelig |
| Hyperurikæmi | - | - | Almindelig\* | Almindelig\* |
| Tumorlysesyndrom | - | - | Ikke almindelig\* | Ikke almindelig\* |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| Insomni | Meget almindelig | Almindelig | - | - |
| Depression | Almindelig | Almindelig | - | - |
| Forvirret tilstand | - | - | Almindelig | Almindelig |
| **Nervesystemet** |
| Perifer sensorisk neuropati | Meget almindelig | Almindelig | Almindelig | Ikke almindelig |
| Svimmelhed | Meget almindelig | Ikke almindelig | Almindelig | Ikke almindelig |
| Tremor | Meget almindelig | Ikke almindelig | Almindelig | Ikke almindelig |
| Synkope | Almindelig | Almindelig | - | - |
| Perifer sensomotorisk neuropati | Almindelig | Almindelig | - | - |
| Paræstesi | Almindelig | - | - | - |
| Dysgeusi | Almindelig | - | - | - |
| Nedsat bevidsthed | - | - | Almindelig | Almindelig |
| Intrakraniel blødning | - | - | Almindelig\* | Ikke almindelig\* |
| Cerebrovaskulært anfald | - | - | Ikke almindelig\* | Ikke almindelig\* |
| **Øjne** |
| Katarakt | Almindelig | Almindelig | - | - |
| **Øre og labyrint** |
| Vertigo | - | - | Almindelig | Almindelig |
| **Hjerte** |
| Atrieflimmer | Meget almindelig | Almindelig | Almindelig\* | Almindelig\* |
| Hjertesvigt | - | - | Almindelig\* | Almindelig\* |
| Myokardieinfarkt | - | - | Almindelig\* | Ikke almindelig\* |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Dyb venetrombose | Almindelig | Ikke almindelig | Almindelig | Ikke almindelig |
| Hypotension | Almindelig | Almindelig | - | - |
| Hypertension | Almindelig | Almindelig | - | - |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Dyspnø | Meget almindelig | Almindelig | Meget almindelig | Almindelig |
| Hoste | Meget almindelig | - | Meget almindelig | Ikke almindelig |
| Lungeemboli | Almindelig | Almindelig | Almindelig | Ikke almindelig |
| Næseblod | - | - | Almindelig\* | Ikke almindelig\* |
| Interstitiel lungesygdom | - | - | Almindelig\* | Ikke almindelig\* |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Diarré | Meget almindelig | Almindelig | Meget almindelig | Almindelig |
| Opkastning | Meget almindelig | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Kvalme | Meget almindelig | Ikke almindelig | Meget almindelig | Ikke almindelig |
| Forstoppelse | Meget almindelig | Almindelig | Meget almindelig | Almindelig |
| Abdominalsmerter | Meget almindelig | Almindelig | - | - |
| Øvre abdominalsmerter | Almindelig | Ikke almindelig | - | - |
| Stomatitis | Almindelig | Ikke almindelig | - | - |
| Mundtørhed | Almindelig | - | - | - |
| Udspilet abdomen | Almindelig | Ikke almindelig | - | - |
| Mave-tarm-blødning | - | - | Almindelig | Ikke almindelig |
| **Lever og galdeveje** |
| Hyperbilirubinæmi | - | - | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Hepatitis | - | - | Ikke almindelig\* | - |
| **Hud og subkutane væv** |
| Udslæt | Meget almindelig | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Pruritus | - | - | Almindelig | - |
| Lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer | - | - | Ikke kendt\* | Ikke kendt\* |
| Toksisk epidermal nekrolyse | - | - | Ikke kendt\* | Ikke kendt\* |
| Stevens-Johnsons syndrom | - | - | Ikke kendt\* | Ikke kendt\* |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Muskelsvaghed | Meget almindelig | Almindelig | - | - |
| Rygsmerter | Meget almindelig | Almindelig | - | - |
| Knoglesmerter | Almindelig | Ikke almindelig | Meget almindelig | Almindelig |
| Muskelspasmer | Meget almindelig | - | Meget almindelig | Ikke almindelig |
| **Nyrer og urinveje** |
| Akut nyreskade | Almindelig | Almindelig | - | - |
| Kronisk nyreskade | Almindelig | Almindelig | - | - |
| Urinretention | Almindelig | Almindelig | Almindelig | Ikke almindelig |
| Nyresvigt | - | - | Almindelig | Almindelig |
| **Det reproduktive system og mammae** |
| Bækkensmerter |  |  | Almindelig | Almindelig |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Træthed | Meget almindelig | Almindelig | Meget almindelig | Almindelig |
| Pyreksi | Meget almindelig | Almindelig | Meget almindelig | Almindelig |
| Perifert ødem | Meget almindelig | Almindelig | Meget almindelig | Almindelig |
| Brystsmerter ikke fra hjertet | Almindelig | Almindelig | - | - |
| Ødem | Almindelig | Almindelig | - | - |
| **Undersøgelser** |
| Forhøjet alaninaminotransferase | Almindelig | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Vægtreduktion | Almindelig | Almindelig | - | - |
| Nedsat neutrofiltal | - | - | Almindelig | Almindelig |
| Nedsat antal hvide blodlegemer | - | - | Almindelig | Almindelig |
| Nedsat trombocyttal | - | - | Almindelig | Almindelig |
| Forhøjet urinsyre i blodet | - | - | Almindelig\* | Ikke almindelig\* |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** |
| Faldtendens | Almindelig | Almindelig | - | - |

\* Rapporteret efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hyppighederne i dette afsnit er fra kliniske studier hos patienter, der fik behandling med pomalidomid

i kombination med enten bortezomib og dexamethason (Pom+Btz+Dex) eller med dexamethason (Pom+Dex).

*Teratogenicitet*

Pomalidomid er strukturelt i familie med thalidomid. Thalidomid er kendt som et teratogent stof hos mennesker og forårsager svære livstruende fødselsdefekter. Det blev fundet, at pomalidomid var teratogent hos både rotter og kaniner, når det blev administreret i perioden med major organogenese (se pkt. 4.6 og 5.3). Det forventes det, at pomalidomid har en teratogen virkning hos mennesker, hvis det indtages under graviditet (se pkt. 4.4).

*Neutropeni og trombocytopeni*

Neutropeni forekom hos op til 54,0 % (Pom+Btz+Dex) af patienterne (47,1 % (Pom+Btz+Dex) grad 3 eller 4). Neutropeni førte til seponering af pomalidomid hos 0,7 % af patienterne og var sjældent alvorligt.

Febril neutropeni (FN) blev rapporteret hos 3,2 % (Pom+Btz+Dex) af patienterne og 6,7 % (Pom+Dex) af patienterne og var alvorlig hos 1,8 % (Pom+Btz+Dex) af patienterne og 4,0 % (Pom+Dex) af patienterne (se pkt. 4.2 og 4.4).

Trombocytopeni forekom hos 39,9 % (Pom+Btz+Dex) af patienterne og 27,0 % (Pom+Dex) af patienterne. Trombocytopeni var grad 3 eller 4 hos 28,1 % (Pom+Btz+Dex) af patienterne og 20,7 % (Pom+Dex) af patienterne, førte til seponering af pomalidomid hos 0,7 % (Pom+Btz+Dex) af patienterne og 0,7 % (Pom+Dex) af patienterne, og var alvorligt hos 0,7 % (Pom+Btz+Dex) og 1,7 % (Pom+Dex) af patienterne (se pkt. 4.2 og 4.4).

Neutropeni og trombocytopeni havde en tendens til at forekomme hyppigere i løbet af de første 2 behandlingscyklusser med pomalidomid i kombination med enten bortezomib og dexamethason eller med dexamethason.

*Infektion*

Infektion var den mest almindelige ikke-hæmatologiske toksicitet.

Infektion forekom hos 83,1 % (Pom+Btz+Dex) af patienterne og 55,0 % (Pom+Dex) af patienterne (34,9 % (Pom+Btz+Dex) og 24,0 % (Pom+Dex) grad 3 eller 4). Øvre luftvejsinfektion og pneumoni var de hyppigst forekommende infektioner. Dødelige infektioner (grad 5) forekom hos 4,0 % (Pom+Btz+Dex) af patienterne og 2,7 % (Pom+Dex) af patienterne. Infektioner førte til seponering af pomalidomid hos 3,6 % (Pom+Btz+Dex) af patienterne og 2,0 % (Pom+Dex) af patienterne.

*Tromboemboliske hændelser*

Profylakse med acetylsalicylsyre (og andre antikoagulantia hos højrisikopatienter) var obligatorisk for alle patienter i kliniske studier. Behandling med antikoagulantia anbefales (medmindre det er kontraindiceret) (se pkt. 4.4).

Venøse tromboemboliske hændelser (VTE) forekom hos 12,2 % (Pon+Btz+Dex) og 3,3 % (Pom+Dex) af patienterne (5,8 % (Pom+Btz+Dex) and 1,3 % (Pom+Dex) grad 3 eller 4). VTE blev rapporteret som alvorlig hos 4,7 % (Pom+Btz+Dex) og 1,7 % (Pom+Dex) af patienterne, ingen dødelige reaktioner blev rapporteret, og VTE var forbundet med seponering af pomalidomid hos op til 2,2 % (Pom+Btz+Dex) af patienterne.

*Perifer neuropati - Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason*

Patienter med aktuel perifer neuropati ≥ grad 2 med smerter inden for 14 dage før randomisering blev ekskluderet fra kliniske studier. Perifer neuropati forekom hos 55,4 % af patienterne (10,8 % grad 3, 0,7 % grad 4). Eksponeringsjusterede hyppigheder var sammenlignelige i behandlingsarmene. Ca. 30 % af patienterne, der oplevede perifer neuropati, havde en anamnese med neuropati ved *baseline*. Perifer neuropati førte til seponering af bortezomib hos ca. 14,4 % af patienterne, pomalidomid hos 1,8 % og dexamethason hos 1,8 % af patienterne i Pom+Btz+Dex-armen og 8,9 % af patienterne i Btz- Dex-armen.

*Perifer neuropati - Pomalidomid i kombination med dexamethason*

Patienter med aktuel perifer neuropati ≥ grad 2 blev ekskluderet fra kliniske studier. Perifer neuropati forekom hos 12,3 % af patienterne (1,0 % grad 3 eller 4). Ingen reaktioner med perifer neuropati blev rapporteret som alvorlige, og perifer neuropati førte til seponering hos 0,3 % af patienterne (se pkt. 4.4).

*Blødning*

Blødningsforstyrrelser er blevet rapporteret med pomalidomid, især hos patienter med risikofaktorer, såsom samtidig administration af lægemidler, der øger tendensen til blødning. Blødningshændelser har omfattet epistaxis, intrakraniel blødning og mave-tarm-blødning.

*Allergiske reaktioner og* svære *hudreaktioner*

Der er blevet rapporteret angioødem, anafylaksi og svære kutane reaktioner, herunder SJS, TEN og DRESS, ved brug af pomalidomid. Patienter med tidligere svært udslæt i forbindelse med lenalidomid eller thalidomid må ikke få pomalidomid (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Bivirkningerne, der blev rapporteret hos pædiatriske patienter (i alderen 4 til 18 år) med recidiverende eller progredierende hjernetumorer, var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for pomalidomid hos voksne patienter (se pkt. 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Doser af pomalidomid så høje som 50 mg som enkeltdosis hos raske frivillige er blevet undersøgt uden rapporterede alvorlige bivirkninger med relation til overdosering. Doser så høje som 10 mg én gang dagligt som gentagne doser hos myelomatosepatienter er undersøgt uden rapporterede alvorlige bivirkninger med relation til overdosering. Den dosisbegrænsende toksicitet var myelosuppression. I studier blev det fundet, at pomalidomid blev fjernet ved hæmodialyse.

I tilfælde af overdosering anbefales understøttende behandling.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, Andre immunsuppressiva, ATC-kode: L04AX06

Virkningsmekanisme

Pomalidomid har en direkte anti-myelom tumoricid aktivitet, immunmodulerende aktiviteter og hæmmer stromacellernes støtte til tumorcellevækst ved myelomatose. Pomalidomid hæmmer specifikt proliferation og inducerer apoptose af hæmatopoietiske tumorceller. Desuden hæmmer pomalidomid proliferation af lenalidomid-resistente myelomatose-cellelinjer og virker synergistisk med dexamethason på induktion af tumorcelle-apoptose i både lenalidomid-følsomme og lenalidomid-resistente cellelinjer. Pomalidomid øger celle-medieret immunitet fra både T-celler og naturlige dræberceller (*natural killer cells*, NK-celler) og hæmmer monocytters produktion af pro-inflammatoriske cytokiner (f.eks. TNF-α og IL-6).
Pomalidomid hæmmer også angiogenese ved at blokere migration og adhæsion af endotelceller.

Pomalidomid binder direkte til proteinet cereblon (CRBN), som er en del af et E3-ligasekompleks, der omfatter deoxyribonukleinsyre (dna) damage-binding protein 1(DDB1), cullin 4 (CUL4) og regulator af cullins-1 (Roc1), og kan hæmme auto-ubiquitineringen af CRBN i komplekset. E3-ubiquitinligaser er ansvarlige for poly-ubiquitineringen af mange forskellige substratproteiner og kan muligvis delvist forklare de pleiotrope cellulære virkninger, der observeres ved behandling med pomalidomid.

Når pomalidomid er til stede *in vitro*, er substratproteinerne Aiolos og Ikaros mål for ubiquitinering og efterfølgende nedbrydning, hvilket fører til direkte cytotoksiske og immunmodulerende virkninger. *In vivo* førte pomalidomidbehandlingen til en reduktion af niveauet af Ikaros hos patienter med relaps lenalidomid-refraktær myelomatose.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason*

Virkningen og sikkerheden af pomalidomid i kombination med bortezomib og lavdosis dexamethason (Pom+Btz+LD-Dex) blev sammenlignet med bortezomib og lavdosis dexamethason (Btz+LD-Dex) i et multicenter, randomiseret, open-label fase III-studie (CC-4047-MM-007) hos tidligere behandlede voksne patienter med myelomatose, som mindst havde fået et tidligere behandlingsprogram, der indbefattede lenalidomid, og har vist sygdomsprogression under eller efter den sidste behandling. I alt 559 patienter indgik og blev randomiseret i studiet: 281 i armen med Pom+Btz+LD-Dex og 278 i armen med Btz+LD-Dex. 54 % af patienterne var mænd med en medianalder for den samlede population på 68 år (min; max: 27; 89 år). Ca. 70 % af patienterne var refraktære over for lenalidomid (71,2 % i Pom+Btz+LD-Dex, 68,7 % i Btz+LD-Dex). Ca. 40 % af patienter havde deres første relaps, og ca. 73 % af patienterne fik bortezomib som tidligere behandling.

Patienterne i Pom+Btz+LD-Dex-armen fik administreret 4 mg pomalidomid oralt på dag 1 til 14 i hver 21-dages cyklus. Bortezomib (1,3 mg/m2/dosis) blev administreret til patienter i begge studiearme på dag 1, 4, 8 og 11 i en cyklus på 21-dage for cyklus 1 til 8 og på dag 1 og 8 i en cyklus på 21 dage for cyklus 9 og fremover. Lavdosis dexamethason (20 mg/dag [≤ 75 år] eller 10 mg/dag [> 75 år]) blev administreret til patienterne i begge studiearme på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i en cyklus på 21 dage for cyklus 1 til 8 og på dag 1, 2, 8 og 9 i hver efterfølgende cyklus på 21 dage fra cyklus 9 og fremover. Doserne blev reduceret, og behandling blev midlertidigt afbrudt eller stoppet efter behov for at håndtere toksicitet (se pkt. 4.2).

Det primære effektendepunkt var progressionsfri overlevelse (*progression free survival*, PFS) vurderet af en *Independent Response Adjudication Committee* (IRAC) i henhold til kriterierne fra *International Myeloma Working Group* (IMWG) ved brug af *intention-to-treat*-populationen (ITT). Efter en median opfølgning på 15,9 måneder var median PFS-tid 11,20 måneder (95 % CI: 9,66; 13,73) i armen med Pom+Btz+LD-Dex. I armen med Btz+LD-Dex var den mediane PFS-tid 7,1 måneder (95 % CI: 5,88; 8,48).

En oversigt over samlede effektdata er vist i tabel 8 med afskæringsdatoen 26. okt 2017. Kaplan-Meier-kurven for PFS for ITT-populationen kan ses i figur 1.

**Tabel 8. Oversigt over samlede effekt data**

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

Btz = bortezomib, CI = konfidensinterval, CR = fuldstændigt respons, DoR = varighed af respons, HR = Hazard Ratio, LD-Dex = lavdosis- dexamethason, OR = Odds ratio, ORR = samlet responsrate, PFS = progressionsfri overlevelse, POM = pomalidomid, PR = delvist respons, sCR = stringent fuldstændigt respons, VGPR = meget godt delvist respons

a Medianen er baseret på Kaplan-Meier-estimatet.

b 95 % CI omkring medianen.

c Baseret på Cox proportionale *hazards* model.

d P-værdien er baseret på en stratificeret log-rank-test.

e Odds ratio er for Pom+Btz+LD-Dex:Btz+LD-Dex.

f P-værdien er baseret på en CMH-test, stratificeret ved alder (<=75 vs. >75), tidligere antal antimyelomprogrammer (1 vs. >1) og beta- 2.mikroglobulin ved screening (< 3,5 mg/l versus ≥ 3,5 mg/l, ≤ 5,5 mg/l versus > 5,5 mg/l).

Den mediane behandlingsvarighed var 8,8 måneder (12 behandlingscyklusser) i armen med Pom+Btz+LD-Dex og 4,9 måneder (7 behandlingscyklusser) i armen med Btz+LD-Dex.

PFS-fordelen var mere tydelig hos patienter, der kun havde fået 1 tidligere behandlingslinje. Hos patienter, der havde fået 1 tidligere antimyelomlinje, var den mediane PFS-tid 20,73 måneder (95 % CI: 15,11; 27,99) i armen med Pom+Btz+LD-Dex og 11,63 måneder (95 % CI: 7,52; 15,74) i armen med Btz+LD-Dex. En 46 % risikoreduktion blev observeret med behandlingen med Pom+Btz+LD-Dex (HR = 0,54, 95 % CI: 0,36; 0,82).

**Figur 1. Progressionsfri overlevelse baseret på IRAC-bedømmelser af respons iht. IMWG- kriterier (stratificeret log rank-test) (ITT-population).**



I den endelige analyse for samlet overlevelse (OS) med afskæring den 13. maj 2022 (median opfølgning på 64,5 måneder) var median OS-tid fra Kaplan-Meier-estimater 35,6 måneder for Pom+Btz+LD-Dex-armen og 31,6 måneder for Btz+LD-Dex armen, HR = 0,94, 95 % CI: -0,77; 1,15, med en samlet hændelsesrate på 70,0 %. OS-analysen blev ikke justeret til at tage højde for behandlinger, der blev modtaget efterfølgende.

*Pomalidomid i kombination med dexamethason*

Virkningen og sikkerheden af pomalidomid i kombination med dexamethason blev evalueret i et multicenter, randomiseret, open-label fase III-studie (CC-4047-MM-003), hvor pomalidomid plus lavdosis-dexamethason (Pom+LD-Dex) blev sammenlignet med monoterapi med højdosis dexamethason (HD-Dex) hos tidligere behandlede voksne patienter med relaps og refraktær myelomatose. Patienterne havde tidligere gennemgået mindst to behandlingsprogrammer, herunder med både lenalidomid og bortezomib, og havde vist sygdomsprogression på den sidste behandling. I alt 455 patienter indgik i studiet: 302 i Pom+LD-Dex-armen og 153 i HD-Dex-armen. Størstedelen af patienterne var mænd (59 %) og hvide (79 %), medianalderen for den samlede population var 64 år (35-87 år).

Patienterne i Pom+LD-Dex-armen fik 4 mg pomalidomid oralt på dag 1 til 21 i hver 28-dags cyklus. LD-Dex (40 mg) blev administreret én gang dagligt på dag 1, 8, 15 og 22 af en 28-dags cyklus. I HD- Dex-armen blev dexamethason (40 mg) administreret én gang dagligt på dag 1-4, 9-12 og 17-20 i en 28-dags cyklus. Patienter > 75 år startede behandling med 20 mg dexamethason. Behandlingen fortsatte, indtil patienterne havde sygdomsprogression.

Det primære effekt endepunkt var progressionsfri overlevelse i henhold til kriterierne fra *International Myeloma Working Group* (IMWG). For *intention-to-treat* (ITT)-populationen var den mediane PFS- tid bedømt ved *Independent Review Adjudication Committee* (IRAC) baseret på IMWG-kriterier 15,7 uger (95 % CI: 13,0-20,1) i POM + LD-Dex-armen, og den estimerede 26-ugers hændelsesfrie overlevelsesrate var 35,99 % ±3,46 %. I HD-Dex-armen var den mediane PFS-tid 8,0 uger (95 % CI: 7,0-9,0), og den estimerede 26-ugers hændelsesfrie overlevelsesrate var 12,15 % ±3,63 %.

PFS blev evalueret i flere relevante undergrupper: køn, race, ECOG-præstationsstatus, stratifikationsfaktorer (alder, sygdomspopulation, tidligere antimyelom-behandlinger [2, > 2], udvalgte parametre af prognostisk signifikans (beta-2-mikroglobulinniveau, albuminniveau og nedsat nyrefunktion ved *baseline* samt cytogenetisk risiko) samt eksponering og refraktær tendens ved tidligere anti-myelom-behandlinger. Uanset den evaluerede undergruppe var PFS normalt i overensstemmelse med den observerede PFS for ITT-populationen for begge behandlingsgrupper.

PFS overlevelse er opsummeret i Tabel 9 for ITT-populationen. Kaplan-Meier-kurven for PFS for ITT-populationen kan ses i figur 2.

**Tabel 9. Progressionsfri overlevelsestid ved IRAC-bedømmelse baseret på IMWG-kriterier (stratificeret log rank-test) (ITT-population)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **POM+LD-Dex (N=302)** | **HD-Dex (N=153)** |
| Progressionsfri overlevelse (PFS), N | 302 (100,0) | 153 (100,0) |
| Censureret, n (%) | 138 (45,7) | 50 (32,7) |
| Progression/død, n (%) | 164 (54,3) | 103 (67,3) |
| Progressionsfri overlevelsestid (uger) |
| Mediana | 15,7 | 8,0 |
| Tosidet 95 % CIb | [13,0-20,1] | [7,0-9,0] |
| *Hazard ratio* (POM+LD-Dex:HD-Dex) tosidet 95 % CI c | 0, 45 [0,35-0,59] |
| Log-rank-test tosidet p-værdid | <0,001 |

Bemærk: CI=konfidensinterval, IRAC=*Independent Review Adjudication Committee*; NE = kan ikke estimeres (*Not Estimable*).

a Medianen er baseret på Kaplan-Meier-estimat.

b 95 % konfidensinterval for median progressionsfri overlevelsestid.

c Baseret på Cox proportionale *hazards* model, som sammenligner *hazard-*funktionerne relateret til behandlingsgrupperne, stratificeret ved alder (≤75 *versus.* >75), sygdomspopulation (refraktær over for både lenalidomid og bortezomib *versus* ikke refraktær over for begge aktive stoffer) og antal tidligere behandlinger mod myelom (=2 *versus*. >2).

d P-værdien er baseret på en stratificeret log-rank-test med samme stratifikationsfaktorer som for ovenstående Cox-model. Dataafskæring: 7. september 2012

**Figur 2. Progressionsfri overlevelse baseret på IRAC-bedømmelse af respons iht. IMWG- kriterier (stratificeret log rank-test) (ITT-population)**



Den samlede overlevelse (*overall survival*, OS) var det vigtigste sekundære endepunkt i studiet. I alt 226 (74,8 %) af patienterne, der fik Pom + LD-Dex, og 95 (62,1 %) af patienterne, der fik HD-Dex, levede på afskæringsdatoen (7. september 2012). Den mediane OS-tid fra Kaplan-Meier-estimater er ikke nået for POM + LD-Dex, men den forventes at være mindst 48 uger, som er den nedre grænse for 95 % CI. Median OS-tid for HD-Dex-armen var 34 uger (95 % CI: 23,4, 39,9). Den 1-års hændelsesfrie rate var 52,6 % (± 5,72 %) for Pom + LD-Dex-armen og 28,4 % (± 7,51 %) for HD- Dex-armen. Forskellen i OS mellem de to behandlingsarme var statistisk signifikant (p < 0,001).

Den samlede overlevelse er opsummeret i Tabel 10 for ITT-populationen. Kaplan-Meier-kurven for OS for ITT-populationen kan ses på figur 3.

Baseret på resultater for de 2 endepunkter PFS og OS har dataovervågningskomitéen (*Data Monitoring Committee*), der er nedsat for dette studie, anbefalet, at studiet gennemføres, og at patienterne i HD-Dex-armen kan skifte til Pom + LD-Dex-armen.

**Tabel 10. Samlet overlevelse: ITT-population**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Statistik** | **POM+LD-Dex (N=302)** | **HD-Dex** **(N=153)** |
|  | N | 302 (100,0) | 153 (100,0) |
| Censureret | n (%) | 226 (74,8) | 95 (62,1) |
| Døde | n (%) | 76 (25,2) | 58 (37,9) |
| Overlevelsestid (uger) | Mediana | NE | 34,0 |
|  | Tosidet 95 % CIb | [48,1-NE] | [23,4-39,9] |
| Hazard ratio (POM+LD-Dex:HD-Dex) [tosidet 95 % CIc] | 0,53[0,37-0,74] |
| Log-rank-test tosidet p-værdid | <0,001 |

Bemærk: CI=konfidensinterval, NE = kan ikke estimeres (Not Estimable).

a Medianen er baseret på Kaplan-Meier-estimat.

b 95 % konfidensinterval for median progressionsfri overlevelsestid.

c Baseret på Cox proportionale hazards model, som sammenligner hazard-funktionerne relateret til behandlingsgrupperne,

d P-værdien er baseret på en non-stratificeret log-rank-test.
Dataafskæring: 7. september 2012

**Figur 3. Kaplan-Meier-kurve over samlet overlevelse (ITT-population)**



Pædiatrisk population

I et open-label fase 1-dosiseskaleringsstudie med en enkelt arm blev den maksimalt tolererede dosis (MTD) og/eller den anbefalede fase 2-dosis (RP2D) af pomalidomid hos pædiatriske patienter bestemt til at være 2,6 mg/m2/dag indgivet oralt på dag 1 til dag 21 i en gentagen 28-dages cyklus.

Der blev ikke påvist virkning i et open-label, fase 2-multicenterstudie med parallelle grupper, som blev udført med 52 pomalidomid-behandlede pædiatriske patienter i alderen 4 til 18 år med recidiverende eller progredierende højgrads-gliom, medulloblastom, ependymom eller diffust infiltrerende ponsgliom (DIPG) med primær lokalisering i centralnervesystemet (CNS).

I fase 2-studiet opnåede to patienter i gruppen med højgrads-gliom (N=19) et respons ifølge protokollen; en af disse patienter opnåede et delvist respons (PR) og den anden patient opnåede en langvarig stabil sygdom (SD), som resulterede i et objektivt respons (OR) og en langvarig SD-rate på 10,5 % (95 % CI: 1,3, 33,1). En patient i ependymom-gruppen (N=9) opnåede langvarig SD, som resulterede i en OR og en langvarig SD-rate på 11,1 % (95 % CI: 0,3, 48,2). Der blev ikke observeret nogen bekræftet OR eller langvarig SD hos nogen af de evaluerbare patienter i hverken gruppen med diffust infiltrerende ponsgliom (DIPG) (N=9) eller i medulloblastom-gruppen (N=9). Ingen af de 4 parallelle grupper, der blev vurderet i dette fase 2-studie, opnåede det primære endepunkt som var objektiv respons eller langvarig stabil sygdom.

Den overordnede sikkerhedsprofil for pomalidomid hos pædiatriske patienter var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil hos voksne. Farmakokinetiske (PK) parametre blev evalueret i en integreret PK-analyse i fase 1- og fase-2-studierne, og der blev ikke fundet nogen signifikant forskel i forhold til dem, der blev observeret hos voksne patienter (se pkt. 5.2).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Pomalidomid absorberes med en maksimal plasmakoncentration (Cmax) efter 2-3 timer og med mindst 73 % af en enkelt oral dosis absorberet. Den systemiske eksponering (AUC) af pomalidomid øges omtrentlig linært og dosisproportionalt. Efter flere doser har pomalidomid en akkumulationsratio på 27 til 31 % på AUC.

Administration sammen med måltider med højt fedt- og kalorieindhold sænker absorptionsraten, nedsætter den gennemsnitlige plasma-Cmax med ca. 27 %, men har kun minimal virkning på den samlede absorptionsgrad med 8 % reduktion af gennemsnitligt AUC. Derfor kan pomalidomid administreres uden hensyntagen til fødevareindtagelse.

Fordeling

Pomalidomid har et gennemsnitligt tilsyneladende fordelingsvolumen (Vd/F) på mellem 62 og 138 l ved *steady state*. Pomalidomid fordeles til sæden hos raske personer med en koncentration på ca. 67 % af plasmaniveauet 4 timer efter dosis (omtrentlig Tmax) efter dosering med 2 mg én gang dagligt i 4 dage. *In-vitro*-binding af pomalidomid-enantiomerer til proteiner i humant plasma er i intervallet 12- 44 % og er ikke koncentrationsafhængig.

Biotransformation

Pomalidomid var den vigtigste cirkulerende komponent (ca. 70 % af radioaktiviteten i plasma) *in vivo* hos raske personer, der fik en enkelt oral dosis af [14C]-pomalidomid (2 mg). Der var ingen metabolitter med >10 % i forhold til udgangsstoffet eller total radioaktivitet i plasma.

De primære metaboliseringsveje for udskillelse af radioaktivitet er hydroxylering med efterfølgende glukuronidering, eller hydrolyse. *In vitro* blev CYP1A2 og CYP3A4 identificeret som de primære enzymer, der var involveret i den CYP-medierede hydroxylering af pomalidomid, med yderligere mindre bidrag fra CYP2C19 og CYP2D6. Pomalidomid er også et substrat for P-glykoprotein *in vitro*. Administration af pomalidomid sammen med den potente CYP3A4/5- og P-gp-hæmmer ketoconazol eller den potente CYP3A4/5-inducer carbamazepin havde ingen klinisk relevant virkning på eksponeringen for pomalidomid. Administration af den potente CYP1A2-hæmmer fluvoxamin sammen med pomalidomid, når ketoconazol var til stede, øgede den gennemsnitlige eksponering for pomalidomid med 107 % (90 % konfidensinterval 91-124 %) sammenlignet med pomalidomid plus ketoconazol. I et andet studie, der blev udført for udelukkende at evalueremetaboliske ændringer pga. CYP1A2-hæmning, øgede samtidig administration af fluvoxamin alene og pomalidomid den gennemsnitlige eksponering for pomalidomid med 125 % (90 % konfidensinterval 98-157 %) sammenlignet med pomalidomid alene. Hvis potente CYP1A2-hæmmere (f.eks. ciprofloxacin, enoxacin og fluvoxamin) administreres sammen med pomalidomid, skal dosis af pomalidomid reduceres med 50 %. Tobaksrygning vides at inducere CYP1A2-isoformen, men administration af pomalidomid til rygere havde ingen klinisk relevant indvirkning på eksponeringen for pomalidomid sammenlignet med den eksponering for pomalidomid, der blev observeret hos ikke-rygere.

Baseret på *in vitro*-data hæmmer eller inducerer pomalidomid ikke cytochrom P-450-isoenzymer og hæmmer ikke nogen af de undersøgte lægemiddeltransportere. Klinisk relevante interaktioner forventes ikke, når pomalidomid administreres sammen med substrater for disse metaboliseringsveje.

Elimination

Pomalidomid elimineres med en median plasma-halveringstid på ca. 9,5 timer hos raske personer, og ca. 7,5 timer hos patienter med myelomatose. Pomalidomid har en gennemsnitlig total legemsclearance (CL/F) på ca. 7-10 l/t.

Efter en enkelt oral administration af [14C]-pomalidomid (2 mg) til raske personer blev ca. 73 % og 15 % af den radioaktive dosis elimineret i hhv. urin og fæces, hvoraf ca. 2 % og 8 % af det doserede radioaktive kulstof blev elimineret som pomalidomid i urin og fæces.

Pomalidomid metaboliseres i udstrakt grad før udskillelse, og de resulterende metabolitter udskilles primært i urinen. De 3 hovedmetabolitter i urinen (der dannes via hydrolyse eller hydroxylering med efterfølgende glukuronidering) udgør ca. hhv. 23 %, 17 % og 12 % af dosis i urinen.

CYP-afhængige metabolitter udgør ca. 43 % af den totalt udskilte radioaktivitet, mens ikke-CYP-afhængige hydrolytiske metabolitter udgør 25 %, og udskillelsen af uomdannet pomalidomid udgør 10 % (2 % i urin og 8 % i fæces).

Populationsfarmakokinetik (PK)

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse under anvendelse af en to-kompartmentmodel havde raske personer og MM-patienter sammenlignelige tilsyneladende clearance-værdier (CL/F) og tilsyneladende centrale fordelingsvolumener (V2/F). I det perifere væv blev pomalidomid fortrinsvist optaget i tumorer med en tilsyneladende perifer fordelingsclearance (Q/F) og et tilsyneladende perifert fordelingsvolumen (V3/F), som er hhv. 3,7 og 8 gange større end for raske personer.

Pædiatrisk population

Efter en enkelt oral dosis pomalidomid hos børn og unge voksne med recidiverende eller progredierende primær hjernetumor var den mediane Tmax 2 til 4 timer efter dosis og svarede til de geometriske middelværdier for Cmax (CV %) på 74,8 (59,4 %), 79,2 (51,7 %) og 104 (18,3 %) ng/ml ved dosisniveauerne på henholdsvis 1,9, 2,6 og 3,4 mg/m2. AUC0-24 og AUC0-inf fulgte tilsvarende tendenser med samlet eksponering i området fra ca. 700 til 800 t·ng/ml ved de 2 lave doser og ca. 1200 t·ng/ml ved den høje dosis. Estimater for halveringstid lå i området fra ca. 5 til 7 timer. Ingen klare tendenser kunne tilskrives stratificeringen efter alder og steroidbrug ved MTD’en. Samlet set indikerer dataene, at AUC blev forøget næsten proportionalt med forøgelsen i pomalidomiddosis, mens forøgelsen i Cmax generelt var mindre end proportional.

Pomalidomids farmakokinetik efter oral administration af dosisniveauer på 1,9 mg/m2/dag til 3,4 mg/m2/dag blev fastslået i en integreret analyse fra et fase 1- og et fase-2-studie hos 70 patienter i alderen fra 4 til 20 år med recidiverende eller progredierende pædiatriske hjernetumorer. Profilerne for koncentration-tid for pomalidomid blev tilstrækkeligt beskrevet med en farmakokinetisk 1- kompartmentmodel med førsteordens absorption og elimination. Pomalidomid udviste lineær og tidsuafhængig farmakokinetik med moderat variabilitet. De typiske værdier for CL/F, Vc/F, Ka, forsinkelse (lag time) for pomalidomid var henholdsvis 3,94 l/t, 43,0 l, 1,45 t-1 og 0,454 t. Den terminale eliminationshalveringstid for pomalidomid var 7,33 timer. Med undtagelse af legemsoverfladeareal (BSA) havde ingen af de testede kovariater, herunder alder og køn, nogen indvirkning på pomalidomids farmakokinetik. Selvom BSA blev identificeret som en statistisk signifikant kovariat for pomalidomids CL/F og Vc/F, blev BSAs indvirkning på eksponeringsparametrene ikke vurderet at være klinisk relevant.

Generelt er der ingen signifikant forskel i pomalidomids farmakokinetik mellem børn og voksne patienter.

Ældre

Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser hos raske personer og patienter med myelomatose har alder (19-83 år) ingen signifikant indvirkning på pomalidomids orale clearance. I kliniske studier var dosisjustering ikke nødvendig hos ældre (> 65 år) patienter, der fik pomalidomid (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Populationsfarmakokinetiske analyser viste, at farmakokinetiske parametre for pomalidomid ikke i bemærkelsesværdig grad var påvirket hos patienter med nedsat nyrefunktion (defineret ved kreatininclearance eller estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR]) sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (CrCl ≥ 60 ml/minut). Gennemsnitlig normaliseret AUC- eksponering over for pomalidomid var 98,2 % med et 90 % konfidensinterval [77,4 % til 120,6 %] hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR ≥ 30 til ≤ 45 ml/minut/1,73 m2) sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Gennemsnitlig normaliseret AUC-eksponering over for pomalidomid var 100,2 % med et 90 % konfidensinterval [79,7 % til 127,0 %] hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, som ikke var dialysekrævende (CrCl < 30 eller eGFR < 30 ml/minut/1,73 m2), sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Gennemsnitlig normaliseret AUC-eksponering over for pomalidomid var forøget med 35,8 % med et 90 % CI [7,5 % til 70,0 %] hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, der var dialysekrævende (CrCl < 30 ml/minut, dialysekrævende), sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. De gennemsnitlige ændringer i eksponering over for pomalidomid hos hver af disse grupper med nedsat nyrefunktion er ikke af en størrelsesorden, der kræver dosisjusteringer.

Nedsat leverfunktion

De farmakokinetiske parametre blev i beskedent omfang ændret hos patienter med nedsat leverfunktion (defineret i henhold til Child-Pugh-kriterier) sammenlignet med raske personer. Sammenlignet med raske personer steg den gennemsnitlige eksponering for pomalidomid med 51 % (90 % konfidensinterval 9-110 %) hos patienter med let nedsat leverfunktion, med 58 % (90 % konfidensinterval 13-119 %) hos patienter med moderat nedsat leverfunktion og med 72 % (90 % konfidensinterval 24-138 %) hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Den gennemsnitlige stigning i eksponering for pomalidomid hos hver af disse grupper med nedsat leverfunktion er ikke af en størrelsesorden, hvor det er nødvendigt at justere behandlingsprogrammet eller dosen (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksicitetsstudier med gentagne doser

Hos rotter var kronisk administration af pomalidomid med doser på 50, 250 og 1000 mg/kg/dag i 6 måneder veltolereret. Ingen uønskede fund blev bemærket ved op til 1000 mg/kg/dag (175 gange eksponeringen i forhold til en klinisk dosis på 4 mg).

Hos aber blev pomalidomid evalueret i studier med gentagne doser med en varighed på op til 9 måneder. I disse studier udviste aberne større følsomhed for virkningen af pomalidomid end rotterne. De primære toksiciteter observeret hos aber var forbundet med de hæmatopoietiske /lymforetikulære systemer. I 9-måneders studiet med aber med doser på 0,05, 0,1 og 1 mg/kg/dag blev der observeret morbiditet og tidlig eutanasi hos 6 dyr ved en dosis på 1 mg/kg/dag, og de blev tilskrevet immunsuppressive virkninger (stafylokok-infektion, nedsat antal lymfocytter i det perifere blod, kronisk inflammation i tyktarmen, histologisk lymfoid udtømning og hypocellularitet i knoglemarven) ved høje eksponeringer af pomalidomid (15 gange eksponeringen i forhold til en klinisk dosis på 4 mg). Disse immunsuppressive virkninger førte til tidlig eutanasi hos 4 aber på grund af en dårlig sundhedstilstand (vandig afføring, appetitløshed, nedsat fødeindtagelse og vægttab). En histopatologisk evaluering af disse dyr viste kronisk inflammation i tyktarmen og atrofi af villi intestinales. Stafylokok-infektion blev observeret hos 4 aber, 3 af disse dyr responderede på antibiotika, og 1 døde uden behandling. Desuden førte fund i overensstemmelse med akut myelogen leukæmi til eutanasi af 1 abe. Kliniske observationer og klinisk patologi og/eller knoglemarvsændringer observeret hos dette dyr var i overensstemmelse med immunsuppression.

Minimal eller let galdevejsproliferation med relaterede forhøjelser i alkalisk fosfatase og GGT blev også observeret ved 1 mg/kg/dag. Evaluering af dyr i bedring indikerede, at alle behandlingsrelaterede fund var reversible 8 uger efter doseringsophør undtagen proliferation af intrahepatiske galdeveje observeret hos 1 dyr i gruppen med 1 mg/kg/dag. Niveauet for ingen observerede bivirkninger (NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*) var 0,1 mg/kg/dag (0,5 gange eksponeringen i forhold til en klinisk dosis på 4 mg).

Genotoksicitet/karcinogenicitet

Pomalidomid var ikke mutagent i bakterielle og mammale mutationsanalyser, og det inducerede ikke kromosomændringer i lymfocytter fra humant, perifert blod eller mikronuklei-dannelse i polykromatiske erytrocytter fra knoglemarven hos rotter, der fik doser på op til 2000 mg/kg/dag. Der er ikke blevet udført karcinogenicitetsstudier.

Fertilitet og tidlig embryoudvikling

I et studie af fertilitet og tidlig embryoudvikling hos rotter blev pomalidomid administreret til hanner og hunner i doser på 25, 250 og 1000 mg/kg/dag. Uterine undersøgelser på gestationsdag 13 viste nedsat gennemsnitligt antal levedygtige embryoer og et øget postimplantationstab ved alle dosisniveauer. Derfor var NOAEL for disse observerede virkninger < 25 mg/kg/dag (AUC 24h var 39.960 ng•t/ml (nanogram•time/ml) ved denne lavest testede dosis, og eksponeringsratio var 99 gange i forhold til en klinisk dosis på 4 mg). Når de behandlede hanner i dette studie blev parret med ubehandlede hunner, var alle uterine parametre sammenlignelige med kontrollerne. Baseret på disse resultater kunne de observerede virkninger tilskrives behandling af hunnerne.

Embryoføtal udvikling

Det blev fundet, at pomalidomid var teratogent hos både rotter og kaniner, når det blev administreret i perioden med major organogenese. I det embryoføtale studie af udviklingstoksicitet hos rotter blev der observeret misdannelser som manglende urinblære, manglende tyreoidea samt fusion og forkert placering af lumbale og torakale vertebrale elementer (centrale og/eller neurale buer) ved alle dosisniveauer (25, 250 og 1000 mg/kg/dag).

Der blev ikke observeret maternal toksicitet i dette studie. Derfor var den maternale NOAEL 1000 mg/kg/dag, og NOAEL for udviklingstoksicitet var < 25 mg/kg/dag (AUC24h var 34.340 ng•t/ml på gestationsdag 17 ved denne lavest testede dosis, og eksponeringsratio var 85 gange i forhold til en klinisk dosis på 4 mg). Hos kaniner forårsagede pomalidomid embryoføtale udviklingsmæssige misdannelser ved doser i intervallet fra 10 til 250 mg/kg. Flere hjerteanomalier blev set ved alle doseringer, med signifikant stigning ved 250 mg/kg/dag. Ved 100 og 250 mg/kg/dag var der let øget postimplantationstab og let reduceret føtal legemsvægt. Ved 250 mg/kg/dag omfattede de føtale misdannelser abnormiteter af lemmer (bøjede og/eller roterede for- og/eller bagben, ikke vedhæftede eller manglende tæer) og dermed forbundne skeletmisdannelser (ikke ossificerede metakarpalknogler, forkert placerede falanks og metakarpalknogler, manglende tæer, ikke ossificerede falanks samt korte, ikke ossificerede eller bøjede tibia), moderat dilation af den laterale ventrikel i hjernen, unormal placering af den højre subclavia-arterie, manglende intermediær lungelap, lavt placerede nyrer, ændret levermorfologi, ufuldstændigt eller ikke ossificeret bækken, et forhøjet gennemsnit for overtallige torakale ribben og et nedsat gennemsnit for ossificerede tarsalknogler. En let reduktion i maternal vægtøgning, signifikant reduktion i triglycerider og en signifikant reduktion i absolut og relativ miltvægt blev observeret ved 100 og 250 mg/kg/dag. Den maternale NOAEL var 10 mg/kg/dag, og den udviklingsmæssige NOAEL var <10 mg/kg/dag (AUC24h var 418 ng•t/ml på gestationsdag 19 ved denne lavest testede dosis og sammenligneligt med AUC opnået ved en klinisk dosis på 4 mg).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Maltodextrin

Natriumstearylfumarat

Kapselunderdel

Gelatine

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172) (*kun 1 mg, 2 mg og 4 mg*)

Rød jernoxid (E172) (*kun 2 mg*)

Indigotin (E132) (*kun 3 mg og 4 mg*)

Erythrosin (E127) (*kun 4 mg*).

Kapselhætte

Gelatine

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

Prægeblæk

Shellac

Titandioxid (E171)

Propylenglycol (E1520)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Kapslerne er pakket i OPA/Aluminium/PVC/Aluminium blisterpakninger eller OPA/Aluminium/PVC/Aluminium enkeltdosisblisterpakninger.

Pakningsstørrelse på 14, 21, 14×1 eller 21×1 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kapslerne må ikke åbnes eller knuses. Hvis pulveret med pomalidomid får kontakt med huden, skal huden straks vaskes grundigt med sæbe og vand. Hvis pomalidomid får kontakt med slimhinder, skal de skylles grundigt med vand.

Sundhedspersoner og omsorgspersoner skal bære engangshandsker, når de håndterer blisteren eller kapslen. Handskerne skal derefter tages forsigtigt af for at forhindre eksponering af huden, anbringes i en plastpose af polyethylen, som kan forsegles, og bortskaffes i overensstemmelse med de lokale krav. Derefter skal hænderne vaskes grundigt med sæbe og vand. Kvinder, der er gravide eller tror, de kan være gravide, må ikke håndtere blisteren eller kapslen (se pkt. 4.4).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Ikke anvendt lægemiddel skal afleveres på apoteket efter afsluttet behandling.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

1 mg: 70112

2 mg: 70113

3 mg: 70114

4 mg: 70115

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

3. september 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-