

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pomalidomide Sandoz 1 mg harde kapsler
Pomalidomide Sandoz 2 mg harde kapsler
Pomalidomide Sandoz 3 mg harde kapsler
Pomalidomide Sandoz 4 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Pomalidomide Sandoz 1 mg harde kapsler
Hver harde kapsel inneholder 1 mg pomalidomid.

Pomalidomide Sandoz 2 mg harde kapsler
Hver harde kapsel inneholder 2 mg pomalidomid.

Pomalidomide Sandoz 3 mg harde kapsler
Hver harde kapsel inneholder 3 mg pomalidomid.

Pomalidomide Sandoz 4 mg harde kapsler
Hver harde kapsel inneholder 4 mg pomalidomid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

Pomalidomide Sandoz 1 mg harde kapsler:
Hard gelatin kapsel med gul bunn og rød topp, med "PLM 1" trykt aksial rektifisert med hvitt på bunnen. Kapselstørrelse 4 (ca. 14,3 mm lengde).

Pomalidomide Sandoz 2 mg harde kapsler:
Hard gelatin kapsel med oransje bunn og rød topp, med "PLM 2" trykt aksial rektifisert med hvitt på bunnen. Kapselstørrelse 2 (ca. 18 mm lengde).

Pomalidomide Sandoz 3 mg harde kapsler:
Hard gelatin kapsel med turkis bunn og rød topp, med "PLM 3" trykt aksial rektifisert med hvitt på bunnen. Kapselstørrelse 2 (ca. 18 mm lengde).

Pomalidomide Sandoz 4 mg harde kapsler:
Hard gelatin kapsel med mørkeblå bunn og rød topp, med "PLM 4" trykt aksial rektifisert med hvitt på bunnen. Kapselstørrelse 2 (ca. 18 mm lengde).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Pomalidomide Sandoz i kombinasjon med bortezomib og deksametason er indisert til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst ett tidligere behandlingsregime, inkludert lenalidomid.

Pomalidomide Sandoz i kombinasjon med deksametason er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må startes og overvåkes av en lege som har erfaring med behandling av myelomatose.

Doseringen fortsettes eller modifiseres på grunnlag av kliniske resultater og laboratorieresultater (se pkt. 4.4).

Dosering

Pomalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason

Anbefalt startdose av pomalidomid er 4 mg tatt oralt én gang daglig på dag 1 til 14 av gjentatte 21- dagers sykluser.

Pomalidomid administreres i kombinasjon med bortezomib og deksametason, som vist i tabell 1. Anbefalt startdose av bortezomib er 1,3 mg/m² intravenøst eller subkutant én gang daglig, på dagene vist i tabell 1. Anbefalt dose av deksametason er 20 mg tatt oralt én gang daglig, på dagene vist i tabell 1.

Behandling med pomalidomid kombinert med bortezomib og deksametason skal gis til sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet oppstår.

Tabell 1. Anbefalt doseringsplan for pomalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason

Syklus 1-8	Dag (av 21-dagers syklus)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomid (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•			•				•			•										
Deksametason (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									

Syklus 9 og videre	Dag (av 21-dagers syklus)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomid (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•							•													
Deksametason (20 mg) *	•	•						•	•												

* For pasienter > 75 år, se Spesielle populasjoner.

Doseendring eller -avbrudd for pomalidomid

For å starte en ny syklus med pomalidomid, må nøytrofiltallet være $\geq 1 \times 10^9/l$ og blodplatetallet må være $\geq 50 \times 10^9/l$.

Instruks for doseavbrudd eller -reduksjon av pomalidomid relaterte bivirkninger er beskrevet i tabell 2 og dosenivåer er definert i tabell 3 nedenfor:

Tabell 2. Instruksjoner for doseendring for pomalidomid[∞]

Toksisitet	Doseendring
<u>Nøytropeni*</u> ANC** < 0,5 x 10 ⁹ /l eller febril nøytropeni (feber ≥ 38,5 °C og ANC < 1 x 10 ⁹ /l)	Avbryt behandlingen med pomalidomid for resten av syklusen. Følg CBC*** ukentlig.
ANC stiger igjen til ≥ 1 x 10 ⁹ /l	Gjenoppta behandlingen med pomalidomid på ett lavere dosenivå enn forrige dose.
For hvert etterfølgende fall < 0,5 x 10 ⁹ /l	Avbryt behandlingen med pomalidomid.
ANC stiger igjen til ≥ 1 x 10 ⁹ /l	Gjenoppta behandlingen med pomalidomid på ett lavere dosenivå enn forrige dose.
<u>Trombocytopeni</u> Blodplatetall < 25 x 10 ⁹ /l	Avbryt behandlingen med pomalidomid for resten av syklusen. Følg CBC*** ukentlig.
Blodplatetall stiger igjen til ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Gjenoppta behandlingen med pomalidomid på ett lavere dosenivå enn forrige dose.
For hvert etterfølgende fall < 25 x 10 ⁹ /l	Avbryt behandlingen med pomalidomid.
Blodplatetall stiger igjen til ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Gjenoppta behandlingen med pomalidomid på ett lavere dosenivå enn forrige dose.
<u>Utslett</u> Utslett = grad 2-3	Vurder doseavbrudd eller seponering av behandlingen med pomalidomid.
Utslett = grad 4 eller blemmedannelse (inkludert angioødem, anafylaktisk reaksjon, eksfoliativt eller bulløst utslett, eller mistanke om Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) eller legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS))	Seponer behandling permanent (se pkt. 4.4).
<u>Annet</u> Andre pomalidomidrelaterte bivirkninger ≥ grad 3	Avbryt behandlingen med pomalidomid for resten av syklusen. Gjenoppta behandlingen med pomalidomid på ett lavere dosenivå enn forrige dose (bivirkninger må være redusert til ≤ grad 2 før doseringen gjenopptas).

∞ Instruksjoner for doseendringer i denne tabellen gjelder for pomalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason og for pomalidomid kombinasjon med deksametason.

*Ved nøytropeni bør legen vurdere å bruke vekstfaktorer.

**ANC – Absolutt nøytrofiltall,

***CBC – full blodtelling.

Tabell 3. Dosereduksjon av pomalidomid[∞]

Dosenivå	Oral pomalidomiddose
Startdose	4 mg
Dosenivå -1	3 mg
Dosenivå -2	2 mg
Dosenivå -3	1 mg

∞ Dosereduksjon i denne tabellen gjelder for pomalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason og for pomalidomid i kombinasjon med deksametason.

Dersom bivirkninger oppstår etter dosereduksjon til 1 mg, skal behandlingen avsluttes.

Sterke CYP1A2-hemmere

Dersom sterke CYP1A2-hemmere (f.eks. ciprofloksacin, enoksacin og fluvoksamin) gis samtidig med pomalidomid, bør dosen av pomalidomid reduseres med 50 % (se pkt. 4.5 og 5.2).

Doseendring eller -avbrudd for bortezomib

For instruksjoner for doseavbrudd eller -reduksjon av bortezomib relaterte bivirkninger, kan leger se preparatomtalen for bortezomib.

Doseendring eller -avbrudd for deksametason

Instruksjoner for doseavbrudd eller -reduksjon av lavdose deksametason relaterte bivirkninger er beskrevet i tabell 4 og 5 nedenfor. I henhold til preparatomtalen er det imidlertid opp til legen å ta avgjørelser om doseringsavbrudd eller gjenopptakelse.

Tabell 4. Instruksjoner for doseendring for deksametason

Toksisitet	Doseendring
Dyspepsi = grad 1–2	Behold dosen og behandle med histamin (H ₂)-blokkere eller tilsvarende. Reduser med ett dosenivå dersom symptomene vedvarer.
Dyspepsi ≥ grad 3	Avbryt doseringen til symptomene er under kontroll. Legg til H ₂ -blokker eller tilsvarende og gjenoppta på ett lavere dosenivå enn forrige dose.
Ødem ≥ grad 3	Bruk diuretika etter behov og reducer dosen med ett dosenivå.
Forvirring eller stemningsleieendring ≥ grad 2	Avbryt doseringen til symptomene opphører. Gjenoppta på ett lavere dosenivå enn forrige dose.
Muskelsvakhet ≥ grad 2	Avbryt doseringen til muskelsvakhet ≤ grad 1. Gjenoppta på ett lavere dosenivå enn forrige dose.
Hyperglykemi ≥ grad 3	Reduser dosen med ett dosenivå. Behandle med insulin eller orale hypoglykemiske midler etter behov.
Akutt pankreatitt	Sepner deksametason fra behandlingsregimet.
Andre deksametasonrelaterte bivirkninger ≥ grad 3	Stopp deksametasondoseringen til bivirkningen avtar til ≤ grad 2. Gjenoppta på ett lavere dosenivå enn forrige dose.

Dersom bedring fra toksisitet vedvarer i mer enn 14 dager, vil deksametasondosen bli gjenopptatt på ett lavere dosenivå enn forrige dose.

Tabell 5. Dosereduksjon av deksametason

Dosenivå	≤ 75 år Dose (syklus 1-8: Dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 av en 21-dagers syklus Syklus ≥ 9: Dag 1, 2, 8, 9 av en 21- dagers syklus)	> 75 år Dose (syklus 1-8: Dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 av en 21-dagers syklus Syklus ≥ 9: Dag 1, 2, 8, 9 av en 21- dagers syklus)
Startdose	20 mg	10 mg
Dosenivå -1	12 mg	6 mg
Dosenivå -2	8 mg	4 mg

Deksametason skal seponeres dersom pasienten ikke tolererer 8 mg dersom ≤ 75 år eller 4 mg hvis > 75 år.

Ved permanent seponering av noen del av behandlingsregimet, er det opp til legen å avgjøre om de resterende legemidlene skal fortsettes med.

Pomalidomid i kombinasjon med deksametason

Anbefalt startdose er 4 mg pomalidomid tatt oralt én gang daglig på dag 1 til 21 av hver 28-dagers syklus.

Anbefalt dose deksametason er 40 mg tatt oralt én gang daglig på dagene 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers syklus.

Behandling med pomalidomid kombinert med deksametason skal gis til sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet oppstår.

Doseendring eller -avbrudd for pomalidomid

Instruks for doseavbrudd eller -reduksjon for pomalidomid relaterte bivirkninger er beskrevet i tabell 2 og 3.

Doseendring eller -avbrudd for deksametason

Instruks for doseendring av deksametason relaterte bivirkninger er beskrevet i tabell 4. Instruks for dosereduksjon av deksametason relaterte bivirkninger er beskrevet i tabell 6. I henhold til gjeldende preparatomtale er det imidlertid opp til legen å ta avgjørelser om doseringsavbrudd/gjenopptakelse.

Tabell 6. Dosereduksjon av deksametason

Dosenivå	≤ 75 år Dag 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers syklus	> 75 år Dag 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers syklus
Startdose	40 mg	20 mg
Dosenivå -1	20 mg	12 mg
Dosenivå -2	10 mg	8 mg

Deksametason skal seponeres dersom pasienten ikke tolererer 10 mg dersom ≤ 75 år eller 8 mg hvis > 75 år.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig for pomalidomid.

Pomalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason

Hos pasienter > 75 år er startdosen av deksametason:

- For syklus 1 til 8: 10 mg én gang daglig på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 av hver 21-dagers syklus
- For syklus 9 og videre: 10 mg én gang daglig på dag 1, 2, 8 og 9 av hver 21-dagers syklus.

Pomalidomid i kombinasjon med deksametason

Hos pasienter > 75 år er startdosen av deksametason:

- 20 mg én gang daglig på dagene 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers syklus.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med serumtotalbilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ (upper limit of normal range) ble ekskludert fra kliniske studier. Nedsatt leverfunksjon har en lav effekt på farmakokinetikken til pomalidomid (se pkt. 5.2). Ingen

justering av startdosen av pomalidomin er påkrevd hos pasienter med nedsatt leverfunksjon i henhold til Child Pugh-klassifiseringen. Pasienter med nedsatt leverfunksjon skal imidlertid overvåkes nøye for bivirkninger, og reduksjon eller seponering av pomalidomiddosen skal iverksettes ved behov.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke påkrevd med dosejustering av pomalidomid for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. På hemodialysedager skal pasientene ta pomalidomiddosen etter hemodialyse.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke pomalidomid hos barn i alderen 0–17 år ved indikasjonen myelomatose. Utenfor de godkjente indikasjonene, er pomalidomid studert hos barn mellom 4 og 18 år med residiverende eller progredierende hjernetumorer, men resultatene fra studiene har ikke gjort det mulig å konkludere med at fordelene ved slik bruk oppveier risikoene. Tilgjengelige data beskrives i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Pomalidomide Sandoz harde kapsler bør tas oralt på samme tid hver dag. Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges (se pkt. 6.6). Kapslene skal svelges hele, helst med vann, med eller uten mat. Dersom pasienten glemmer å ta en dose med pomalidomid en dag, skal pasienten ta vanlig forskrevet dose som planlagt neste dag. Pasienten skal ikke justere dosen som erstatning for en glemt dose dagen før.

Det anbefales å trykke kun på den ene enden av kapselen for å ta den ut av blisterpakningen. Dermed reduseres risikoen for at kapselen deformeres eller ødelegges.

4.3 Kontraindikasjoner

- Graviditet.
- Fertile kvinner, med mindre alle betingelser i det graviditetsforebyggende programmet er oppfylt (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Mannlige pasienter som ikke er i stand til å følge eller etterleve de påkrevde prevensjonstiltakene (se pkt. 4.4).
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Teratogenitet

Pomalidomid må ikke tas under graviditet, da det forventes en teratogen virkning. Pomalidomid er strukturelt beslektet med talidomid. Talidomid er et kjent humant teratogent virkestoff som forårsaker alvorlige livstruende fosterskader. Pomalidomid ble funnet å være teratogent hos både rotter og kaniner når det ble gitt i den viktigste organogeneseperioden (se pkt. 5.3).

Betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet må oppfylles for alle pasienter, med mindre det foreligger pålitelige bevis for at pasienten ikke er fertil.

Kriterier for kvinner som ikke er fertile

En kvinnelig pasient eller en kvinnelig partner til en mannlig pasient anses å ikke være fertil hvis hun oppfyller minst ett av kriteriene nedenfor:

- Alder ≥ 50 år og naturlig amenoré i ≥ 1 år (amenore etter kreftbehandling eller under amming utelukker ikke fertilitet)

- Prematur ovariesvikt bekreftet av en spesialist i gynekologi
- Tidligere bilateral salpingo-ooforektomi eller hysterektomi
- Genotype XY, Turners-syndrom, uterusagenesi.

Rådgivning

For fertile kvinner er pomalidomid kontraindisert med mindre alle følgende betingelser er oppfylte:

- Hun forstår den forventede teratogene risikoen for det ufødte barnet
- Hun forstår nødvendigheten av effektiv prevensjon, uten avbrudd, i minst 4 uker før behandlingen startes, i hele behandlingsperioden og i minst 4 uker etter at behandlingen er avsluttet
- Selv om en fertil kvinne har amenoré, må hun følge alle rådene om sikker prevensjon
- Hun skal være i stand til å bruke de sikre prevensjonsmetodene
- Hun er informert om og forstår de mulige konsekvensene av graviditet og nødvendigheten av å konsultere lege raskt dersom det foreligger risiko for graviditet
- Hun forstår nødvendigheten av å starte med behandlingen så snart pomalidomid er utlevert etter at en negativ graviditetstest er utført
- Hun forstår nødvendigheten av, og samtykker i å få utført graviditetstester minst hver 4. uke, unntatt i tilfeller med bekreftet eggledersterilisering
- Hun bekrefter at hun forstår risikoene og de nødvendige forsiktighetsreglene som er forbundet med bruken av pomalidomid.

Den som forskriver legemidlet må sikre at følgende betingelser gjelder for fertile kvinner:

- Pasienten oppfyller betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet, "Pregnancy Prevention Programme", som også innebærer at hun har en adekvat forståelse av forholdsreglene.
- Pasienten har bekreftet de ovenfor nevnte betingelsene.

For mannlige pasienter som tar pomalidomid har farmakokinetikkdata vist at pomalidomid forekommer i human sæd under behandling. Som en forholdsregel, og av hensyn til spesielle pasientgrupper med mulig forlenget eliminasjonstid, som de med nedsatt leverfunksjon, må alle mannlige pasienter som tar pomalidomid oppfylle følgende betingelser:

- Han forstår den forventede teratogene risikoen dersom vedkommende er involvert i seksuell aktivitet med en gravid eller fertil kvinne
- Han forstår nødvendigheten av å bruke kondom hvis han er involvert i seksuell aktivitet med en gravid eller fertil kvinne som ikke bruker sikker prevensjon, i hele behandlingsperioden, i perioder med avbrutt dosering og i 7 dager etter doseavbrudd og/eller behandlingen er avsluttet. Dette omfatter vasktomerte menn, som skal bruke kondom dersom de er involvert i seksuell aktivitet med en gravid kvinne eller en fertil kvinne da seminalvæske også kan inneholde pomalidomid i fravær av sædceller.
- Han forstår at dersom hans kvinnelige partner blir gravid mens han tar pomalidomid eller innen 7 dager etter at han har sluttet å ta pomalidomid, skal han informere sin behandlende lege omgående, og at det anbefales å henvise den kvinnelige partneren til en lege som er spesialisert eller erfaren innen teratologi for utredning og rådgivning.

Prevensjon

Fertile kvinner må bruke minst én sikker prevensjonsmetode i minst 4 uker før behandlingen startes, under behandlingen og i inntil minst 4 uker etter at behandlingen med pomalidomid er avsluttet, selv om doseringen avbrytes, med mindre pasienten forplikter seg til absolutt og kontinuerlig avholdenhet, bekreftet på månedlig basis. Dersom det ikke er dokumentert sikker prevensjon, må pasienten henvises til relevant opplært helsepersonell for råd om prevensjon, slik at sikker prevensjon kan initieres.

Følgende kan anses å være eksempler på egnede prevensjonsmetoder:

- Implantat
- Livmorinnlegg som avgir levonorgestrel
- Medroksyprogesteronacetat-depot
- Eggledersterilisering
- Seksuelt samleie kun med vasektomert mannlig partner; vasektomi må være bekreftet ved to negative sædanalyser
- P-piller med kun ovulasjonshemmende progesteron (dvs. desogestrel)

På grunn av den økte risikoen for venøs tromboembolisme hos pasienter med myelomatose som tar pomalidomid og deksametason, anbefales ikke kombinasjons-p-piller (se også pkt. 4.5). Dersom en pasient allerede bruker kombinasjons-p-piller, bør pasienten skifte til en av de sikre metodene som er angitt ovenfor. Risikoen for venøs tromboembolisme vedvarer i 4 – 6 uker etter seponering av kombinasjons-p-piller. Effekt av prevensjonssteroider kan bli redusert ved samtidig behandling med deksametason (se pkt. 4.5).

Implantater og livmorinnlegg som avgir levonorgestrel, er assosiert med en økt risiko for infeksjon på innføringstidspunktet og for uregelmessige vaginale blødninger. Det bør vurderes å bruke antibiotika profylaktisk, særlig hos pasienter med nøytropeni.

Innsetting av livmorinnlegg som avgir kobber, anbefales ikke på grunn av en mulig risiko for infeksjon på innføringstidspunktet og menstruelt blodtap som kan være risikabelt for pasienter med alvorlig nøytropeni eller alvorlig trombocytopeni.

Graviditetstester

I samsvar med lokal praksis må det utføres medisinsk overvåkede graviditetstester med en minimum følsomhet på 25 mIE/ml hos fertile kvinner, i henhold til det som er skissert nedenfor. Dette kravet inkluderer fertile kvinner som praktiserer absolutt og kontinuerlig avholdenhet. Ideelt sett skal graviditetstest, utstedelsen av en resept og utlevering skje på samme dag. Utleveringen av pomalidomid til fertile kvinner bør skje innen 7 dager etter forskrivningen.

Før behandling startes

Det må utføres en medisinsk overvåket graviditetstest under konsultasjonen når pomalidomid forskrives, eller i løpet av de 3 siste dager før besøket hos legen som forskriver legemidlet, etter at pasienten har brukt effektiv prevensjon i minst 4 uker. Testen skal sikre at pasienten ikke er gravid når hun starter behandlingen med pomalidomid.

Oppfølging og avslutning av behandlingen

En medisinsk overvåket graviditetstest må gjentas minst hver 4. uke, til og med minst 4 uker etter endt behandling, unntatt i tilfeller med bekreftet eggledersterilisering. Disse graviditetstestene bør utføres den dagen legemidlet forskrives, eller i løpet av de siste 3 dager før besøket hos legen som forskriver legemidlet.

Andre forholdsregler

Pasienter må få beskjed om aldri å gi dette legemidlet til andre personer og om å returnere alle ubrukte kapsler til apoteket når behandlingen er avsluttet.

Pasienter må ikke gi blod, sæd eller sperm under behandlingen (inkludert perioder med avbrutt dosering) og i minst 7 dager etter seponering av pomalidomid.

Helsepersonell og omsorgspersoner skal bruke engangshansker når de håndterer blisterpakningen eller kapselen. Kvinner som er gravide eller har mistanke om at de er gravide skal ikke håndtere blisterpakningen eller kapselen (se pkt. 6.6).

Opplæringsmateriell, foreskrivnings- og utleveringsbegrensninger

Innehaveren av markedsføringstillatelsen vil stille opplæringsmateriell til rådighet for helsepersonell for å forsterke advarslene om pomalidomids forventede teratogenitet, slik at de skal kunne gi råd om prevensjon før behandlingen startes og gi veiledning om nødvendigheten av graviditetstester. Foreskrivende lege må informere pasienten om forventet teratogen risiko samt strenge prevensjonstiltak mot graviditet i samsvar med det som er spesifisert i det graviditetsforebyggende programmet, og gi pasientene aktuell opplysningsbrosjyre for pasienter, pasientkort og/eller tilsvarende verktøy som avtalt med hver nasjonale kompetente myndighet. I samarbeid med hver nasjonale kompetente myndighet er det implementert et program for kontrollert tilgang som omfatter bruk av pasientkort og/eller tilsvarende hjelpemidler for kontroll av forskrivning og/eller utlevering, og innsamling av informasjon relatert til indikasjonen, for nøye overvåking av ”off-label”-bruk i det enkelte land. Ideelt sett skal graviditetstest, utstedelsen av en resept og utlevering skje på samme dag. Utleveringen av pomalidomid til fertile kvinner bør skje innen 7 dager etter forskrivningen og etter en medisinsk overvåket negativ graviditetstest. Resepter til fertile kvinner skal gjelde for behandling som varer i maksimalt 4 uker i henhold til doseringsregimer for godkjente indikasjoner (se pkt. 4.2), og resepter til alle andre pasienter kan gjelde for behandling som varer i maksimalt 12 uker.

Hematologiske hendelser

Nøytropeni var den hyppigst rapporterte hematologiske bivirkningen av grad 3 eller 4 hos pasienter med residiverende/refraktær myelomatose, etterfulgt av anemi og trombocytopeni. Pasienter bør overvåkes for hematologiske bivirkninger, spesielt nøytropeni. Pasienter skal oppfordres til å rapportere febrile episoder umiddelbart. Leger bør observere pasientene for tegn på blødninger, inkludert epistakse, spesielt ved samtidig bruk av legemidler som øker blødningsrisikoen (se pkt.4.8). Komplette blodcelletelling bør foretas ved baseline, hver uke de første 8 ukene og deretter hver måned. Doseendring kan være nødvendig (se pkt. 4.2). Pasienter kan ha behov for blodprodukter og/eller vekstfaktorer.

Tromboembolikomplikasjoner

Pasienter som har fått pomalidomid enten i kombinasjon med bortezomib og deksametason eller i kombinasjon med deksametason har utviklet venøse tromboembolikomplikasjoner (hovedsakelig dyp venetrombose og lungeemboli) og arterielle trombosekomplikasjoner (hjerteinfarkt og cerebrovaskulær hendelse) (se pkt. 4.8). Pasienter med kjente risikofaktorer for tromboembolisme – inkludert tidligere trombose – bør derfor overvåkes nøye. Det bør iverksettes tiltak for å prøve å begrense alle risikofaktorer som kan påvirkes (f.eks. røyking, hypertensjon og hyperlipidemi). Pasienter og leger rådes til å være observante for på tegn og symptomer på tromboembolisme. Pasienter skal gis beskjed om å oppsøke medisinsk hjelp dersom de utvikler symptomer som for eksempel kortpustethet, brystmerter, hevelse i armer eller ben. Antikoagulasjonsbehandling (hvis ikke kontraindisert) anbefales (som acetylsalisylsyre, warfarin, heparin eller klopidoogrel), særlig hos pasienter med andre risikofaktorer for trombose i tillegg. En avgjørelse om å iverksette profylakse skal tas etter en nøye vurdering av de underliggende risikofaktorer hos den enkelte pasient. I kliniske studier fikk pasientene profylaktisk acetylsalisylsyre eller alternativ antitrombosebehandling. Bruk av erytropoetiske midler innebærer en risiko for trombosekomplikasjoner, inkludert tromboemboli. Derfor bør erytropoetiske midler og andre midler som kan øke risikoen for tromboembolikomplikasjoner, brukes med forsiktighet.

Forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen

Det er rapportert tilfeller av hypotyreose. Optimal kontroll av komorbide tilstander som påvirker skjoldbruskkjertelens funksjon anbefales før behandlingsstart. Det anbefales å overvåke skjoldbruskkjertelens funksjon ved oppstart og fortløpende.

Perifer nevropati

Pasienter med aktiv perifer nevropati $\geq$ grad 2 ble ekskludert fra kliniske studier med pomalidomid. Det bør utvises nødvendig forsiktighet når det vurderes å behandle slike pasienter med pomalidomid.

Signifikant nedsatt hjertefunksjon

Pasienter med signifikant nedsatt hjertefunksjon (stuvningssvikt [NY Heart Association klasse III eller IV], hjerteinfarkt siste 12 måneder før studiestart, ustabil eller dårlig kontrollert angina pectoris) ble ekskludert fra kliniske studier med pomalidomid. Tilfeller av hjertekomplikasjoner, inkludert stuvningssvikt, lungeødem og atrieflimmer (se pkt. 4.8) er rapportert, hovedsakelig hos pasienter med underliggende hjertesykdom eller hjerterisikofaktorer. Det bør utvises nødvendig forsiktighet når det vurderes å behandle slike pasienter med pomalidomid, inkludert regelmessig overvåking for tegn eller symptomer på hjertekomplikasjoner.

Tumorlysesyndrom

Det er pasienter med en stor tumorbelastning forut for behandlingen som har høyest risiko for å få tumorlysesyndrom. Disse pasientene må overvåkes nøye, og det skal tas passende forholdsregler.

Ny primær malignitet

Ny primær malignitet, f.eks. ikke-melanom hudkreft, er rapportert hos pasienter som har fått pomalidomid (se pkt. 4.8). Leger må evaluere pasientene nøye før og under behandlingen ved å bruke standard kreftscreening for forekomst av ny primær malignitet og innsette adekvat behandling.

Allergiske reaksjoner og alvorlige hudreaksjoner

Angioødem, anafylaktisk reaksjon og alvorlige dermatologiske reaksjoner, inkludert SJS, TEN og DRESS, er rapportert med bruk av pomalidomid (se pkt. 4.8). Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på disse reaksjonene av legen som forskriver legemidlet, og bør få beskjed om å oppsøke lege umiddelbart hvis de får disse symptomene. Pomalidomid må seponeres ved eksfoliativt eller bulløst utslett, eller mistanke om SJS, TEN eller DRESS, og bør ikke gjenopptas etter seponering som skyldes disse bivirkningene. Pasienter med en anamnese med alvorlige allergiske reaksjoner i forbindelse med talidomid- eller lenalidomidbehandling ble ekskludert fra kliniske studier. Slike pasienter kan ha høyere risiko for overfølsomhetsreaksjoner og bør ikke få pomalidomid. Avbrudd eller seponering av pomalidomidbehandling bør vurderes ved hudutslett av grad 2-3. Pomalidomid må seponeres permanent ved angioødem og anafylaktisk reaksjon.

Svimmelhet og forvirring

Svimmelhet og forvirringstilstand er rapportert med pomalidomid. Pasienter må unngå situasjoner hvor svimmelhet eller forvirring kan være et problem, og ikke ta andre legemidler som kan forårsake svimmelhet eller forvirring uten å først be om medisinsk rådgivning.

Interstitiell lungesykdom (ILD)

ILD og relaterte hendelser, inkludert tilfeller av pneumonitt, er observert med pomalidomid. Grundig undersøkelse av pasienter med akutte eller uforklarlig forverring av lungesyntomer bør foretas for å

utelukke ILD. Pomalidomid skal avbrytes inntil disse symptomene er utredet, og dersom ILD bekreftes skal egnet behandling innledes. Pomalidomid skal kun gjenopptas etter en grundig vurdering av nytte og risiko.

Leversykdommer

Uttalte økninger i alaninaminotransferase- og bilirubinnivåer er observert hos pasienter behandlet med pomalidomid (se pkt. 4.8). Det har også vært tilfeller av hepatitt som medførte seponering av pomalidomid. Regelmessig kontroll av leverfunksjon anbefales de første 6 behandlingsmånedene med pomalidomid og deretter når klinisk indisert.

Infeksjoner

Reaktivering av hepatitt B er sjelden rapportert hos pasienter som gis pomalidomid i kombinasjon med deksametason og som tidligere har vært infisert med hepatitt B-viruset (HBV). Noen av disse tilfellene har utviklet seg til akutt leversvikt og påfølgende seponering av pomalidomid. Hepatitt B-virusstatus bør fastslås før pomalidomidbehandling innledes. For pasienter som tester positivt for HBV-infeksjon anbefales konsultasjon med lege som har erfaring med behandling av hepatitt B. Det bør utvises forsiktighet når pomalidomid brukes i kombinasjon med deksametason hos pasienter som tidligere har vært infisert med HBV, herunder pasienter som er anti-HBc-positive men HBsAg-negative. Disse pasientene bør overvåkes nøye under behandlingen for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Det er rapportert om tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati, inkludert fatale tilfeller, ved bruk av pomalidomid. PML ble rapportert fra flere måneder til flere år etter behandlingsstart med pomalidomid. Tilfeller har vanligvis blitt rapportert hos pasienter som samtidig har fått deksametason eller tidligere behandling med annen immunsuppressiv kjemoterapi. Leger bør overvåke pasientene jevnlig og bør vurdere PML i differensialdiagnosen hos pasienter med nyoppståtte eller forverrede nevrologiske symptomer, kognitive eller adferdsrelaterte tegn eller symptomer. Pasienter bør også rådes til å informere sin partner eller sine pårørende om behandlingen, siden de kan legge merke til symptomer pasienten selv ikke er oppmerksom på.

Vurderingen av PML bør baseres på nevrologisk undersøkelse, MR av hjernen og analyse av cerebrospinalvæsken for JC-virus (JCV)-DNA ved polymerasekjedereaksjon (PCR) eller en hjernebiopsi med testing for JVC. En negativ JVC-PCR utelukker ikke PML. Ytterligere oppfølging og vurdering kan være påkrevd hvis ingen alternativ diagnose kan stilles.

Ved mistanke om PML må videre dosering avvente inntil PML har blitt utelukket. Ved bekreftet PML må pomalidomid seponeres permanent.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av pomalidomid på andre legemidler

Pomalidomid forventes ikke å medføre klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner som følge av P450-isoenzymhemming eller -induksjon eller transportørhemming når det gis samtidig med substrater for disse enzymene eller transportørene. Potensialet for slike interaksjoner, inkludert pomalidomids

potensielle innvirkning på farmakokinetikken til kombinerte orale prevensjonsmidler, er ikke utredet klinisk (se pkt. 4.4 Teratogenitet).

Effekt av andre legemidler på pomalidomid

Pomalidomid metaboliseres delvis av CYP1A2 og CYP3A4/5. Det er også et substrat for P-glykoprotein. Samtidig bruk av pomalidomid og den sterke CYP3A4/5- og P-gp-hemmeren ketokonazol, eller den sterke CYP3A4/5-induktoren karbamazepin, hadde ingen klinisk relevant effekt på pomalidomideksponeringen. Samtidig bruk av den sterke CYP1A2-hemmeren fluvoksamin og pomalidomid i nærvær av ketokonazol, økte gjennomsnittlig pomalidomideksponering med 107 % med 90 % konfidensintervall [91 % til 124 %] sammenlignet med pomalidomid pluss ketokonazol. I en annen studie utført for å evaluere virkningen av kun én CYP1A2-hemmer på metabolismeendringer, medførte samtidig bruk av kun fluvoksamin sammen med pomalidomid en økning i gjennomsnittlig pomalidomideksponering med 125 % med 90 % konfidensintervall [98 % til 157 %] sammenlignet med pomalidomid alene. Dersom sterke CYP1A2-hemmere (f.eks. ciprofloksacin, enoksacin og fluvoksamin) gis samtidig med pomalidomid, bør pomalidomiddosen reduseres med 50 %.

Deksametason

Samtidig bruk av gjentatte doser på inntil 4 mg pomalidomid sammen med 20 mg til 40 mg deksametason (en svak til moderat induktor av flere CYP-enzymmer, inkludert CYP3A) hos pasienter med myelomatose påvirket ikke farmakokinetikken til pomalidomid sammenlignet med pomalidomid gitt alene.

Deksametasons virkning på warfarin er ukjent. Det anbefales å overvåke warfarinkonsentrasjonen nøye under behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner må bruke en sikker prevensjonsmetode. Dersom graviditet oppstår hos en kvinne som behandles med pomalidomid, må behandlingen stoppes og pasienten må henvises til en lege som er spesialisert eller erfaren innen teratologi, for utredning og rådgivning. Dersom graviditet oppstår hos en partner til en mannlig pasient som tar pomalidomid, bør den kvinnelige partneren henvises til en lege som er spesialisert eller erfaren innen teratologi for utredning og rådgivning. Pomalidomid forekommer i human sæd. Som en forholdsregel må alle mannlige pasienter som tar pomalidomid bruke kondom i hele behandlingsperioden, i perioder med avbrutt dosering og i 7 dager etter at behandlingen er avsluttet, hvis partneren er gravid eller fertil og ikke bruker prevensjon. (se pkt. 4.3 og 4.4).

Graviditet

En teratogen effekt av pomalidomid hos mennesker er forventet. Pomalidomid er kontraindisert under graviditet og hos fertile kvinner, unntatt når alle betingelser for graviditetsforebygging er oppfylt (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Det er ukjent om pomalidomid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Pomalidomid ble påvist i melk hos diegivende rotter etter administrering til moryret. På grunn av faren for bivirkninger av pomalidomid hos barn som ammes, må det, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller legemidlet skal seponeres.

Fertilitet

Pomalidomid ble funnet å ha negativ effekt på fertilitet og var teratogent hos dyr. Pomalidomid passerer placenta og ble påvist i fosterblod etter at det ble gitt til drektige kaniner. Se pkt. 5.3.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pomalidomid har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue, redusert bevissthetsnivå, forvirring og svimmelhet er rapportert ved bruk av pomalidomid. Pasienter som opplever dette, skal anmodes om ikke å kjøre bil, bruke maskiner eller foreta risikofylte oppgaver mens de behandles med pomalidomid.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Pomalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason

De vanligst rapporterte sykdommene i blod og lymfatiske organer var nøytropeni (54,0 %), trombocytopeni (39,9 %) og anemi (32,0 %). De andre vanligst rapporterte bivirkningene inkluderte perifer sensorisk nevropati (48,2 %), fatigue (38,8 %), diaré (38,1 %), forstoppelse (38,1 %), og perifert ødem (36,3 %). De vanligst rapporterte bivirkningene av grad 3 eller 4 var sykdommer i blod og lymfatiske organer, inkludert nøytropeni (47,1 %), trombocytopeni (28,1 %) og anemi (15,1 %). Den vanligst rapporterte alvorlige bivirkningen var pneumoni (12,2 %). Andre rapporterte alvorlige bivirkninger inkluderte pyreksi (4,3 %), nedre luftveisinfeksjon (3,6 %), influensa (3,6 %), lungeemboli (3,2 %), atrieflimmer (3,2 %) og akutt nyreskade (2,9 %).

Pomalidomid i kombinasjon med deksametason

De vanligst rapporterte bivirkningene i kliniske studier har vært sykdommer i blod og lymfatiske organer, inkludert anemi (45,7 %), nøytropeni (45,3 %) og trombocytopeni (27 %), generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet, inkludert fatigue (28,3 %), pyreksi (21 %) og perifert ødem (13 %), og infeksjøs og parasittære sykdommer, inkludert pneumoni (10,7 %). Perifer nevropati ble rapportert hos 12,3 % av pasientene, og venøse emboli- eller trombosekomplikasjoner (VTE) ble rapportert hos 3,3 % av pasientene. De vanligst rapporterte bivirkningene av grad 3 eller 4 var sykdommer i blod og lymfatiske organer, inkludert nøytropeni (41,7 %), anemi (27 %) og trombocytopeni (20,7 %), infeksjøs og parasittære sykdommer, inkludert pneumoni (9 %), og generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet, inkludert fatigue (4,7 %), pyreksi (3 %) og perifert ødem (1,3 %). Den vanligst rapporterte alvorlige bivirkningen var pneumoni (9,3 %). Andre rapporterte alvorlige bivirkninger inkluderte febril nøytropeni (4,0 %), nøytropeni (2,0 %), trombocytopeni (1,7 %) og VTE (1,7 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene som ble observert hos pasienter som ble behandlet med pomalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason, pomalidomid i kombinasjon med deksametason og fra overvåking etter markedsføring er oppført i tabell 7 i samsvar med organklasser og frekvens for alle bivirkninger og bivirkninger grad 3 eller 4.

Frekvens er definert i samsvar med gjeldende retningslinjer, som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 7. Alle bivirkninger rapportert i kliniske studier og etter markedsføring

Behandlingskombinasjon	pomalidomid/ bortezomib/deksametason	pomalidomid/ deksametason
------------------------	---	------------------------------

Organklasser / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger	Bivirkninger grad 3-4	Alle bivirkninger	Bivirkninger grad 3-4
Infeksjoner og infestasjoner				
Pneumoni	Svært vanlige	Svært vanlige	-	-
Pneumoni (bakterie-, virus- og soppinfeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner)	-	-	Svært vanlige	Vanlige
Bronkitt	Svært vanlige	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Øvre luftveisinfeksjon	Svært vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Virusinfeksjon i øvre luftveier	Svært vanlige	-	-	-
Sepsis	Vanlige	Vanlige	-	-
Septisk sjokk	Vanlige	Vanlige	-	-
Nøytrogen sepsis	-	-	Vanlige	Vanlige
<i>Clostridium difficile</i> kolitt	Vanlige	Vanlige	-	-
Bronkopneumoni	-	-	Vanlige	Vanlige
Luftveisinfeksjon	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Nedre luftveisinfeksjon	Vanlige	Vanlige	-	-
Lungeinfeksjon	Vanlige	Mindre vanlige	-	-
Influenza	Svært vanlige	Vanlige	-	-
Bronkiolitt	Vanlige	Vanlige	-	-
Urinveisinfeksjon	Svært vanlige	Vanlige	-	-
Nasofaryngitt	-	-	Vanlige	-
Herpes zoster	-	-	Vanlige	Mindre vanlige
Hepatitt B-reaktivering	-	-	Ikke kjent*	Ikke kjent*
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)				
Basalcellekarsinom	Vanlige	Mindre vanlige	-	-
Kutant basalcellekarsinom	-	-	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Kutant plateepitelkarsinom	-	-	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
Nøytropeni	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Trombocytopeni	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Leukopeni	Svært vanlige	Vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Anemi	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Febril nøytropeni	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Lymfopeni	Vanlige	Vanlige	-	-
Pancytopeni	-	-	Vanlige*	Vanlige*
Forstyrrelser i immunsystemet				
Angiødem	-	-	Vanlige*	Mindre vanlige*
Urtikaria	-	-	Vanlige*	Mindre vanlige*
Anafylaktisk reaksjon	Ikke kjent*	Ikke kjent*	-	-
Avstøting av transplanterte organer	Ikke kjent*	-	-	-
Endokrine sykdommer				
Hypotyreose	Mindre vanlige*	-	-	-
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				
Hypokalemi	Svært vanlige	Vanlige	-	-
Hyperglykemi	Svært vanlige	Vanlige	-	-
Hypomagnesemi	Vanlige	Vanlige	-	-
Hypokalsemi	Vanlige	Vanlige	-	-
Hypofosfatemi	Vanlige	Vanlige	-	-

Hyperkalemi	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Hyperkalsemi	Vanlige	Vanlige	-	-
Hyponatremi	-	-	Vanlige	Vanlige
Redusert appetit	-	-	Svært vanlige	Mindre vanlige
Hyperurikemi	-	-	Vanlige*	Vanlige*
Tumourlysesyndrom	-	-	Mindre vanlige*	Mindre vanlige*
Psykiatriske lidelser				
Insomnia	Svært vanlige	Vanlige	-	-
Depresjon	Vanlige	Vanlige	-	-
Forvirringstilstand	-	-	Vanlige	Vanlige
Nevrologiske sykdommer				
Perifer sensorisk nevropati	Svært vanlige	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Svimmelhet	Svært vanlige	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Skjelving	Svært vanlige	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Synkope	Vanlige	Vanlige	-	-
Perifer sensorimotorisk nevropati	Vanlige	Vanlige	-	-
Paraestesi	Vanlige	-	-	-
Dysgeusi	Vanlige	-	-	-
Redusert bevissthetsnivå	-	-	Vanlige	Vanlige
Intrakraniell blødning	-	-	Vanlige*	Mindre vanlige*
Cerebrovaskulær hendelse			Mindre vanlige*	Mindre vanlige*
Øyesykdommer				
Katarakt	Vanlige	Vanlige	-	-
Sykdommer i øre og labyrint				
Vertigo	-	-	Vanlige	Vanlige
Hjertesykdommer				
Atrieflimmer	Svært vanlige	Vanlige	Vanlige*	Vanlige*
Hjertesvikt	-	-	Vanlige*	Vanlige*
Hjerteinfarkt	-	-	Vanlige*	Mindre vanlige*
Karsykdommer				
Dyp venetrombose	Vanlige	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Hypotensjon	Vanlige	Vanlige	-	-
Hypertensjon	Vanlige	Vanlige	-	-
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
Dyspné	Svært vanlige	Vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Hoste	Svært vanlige	-	Svært vanlige	Mindre vanlige
Lungeemboli	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Epistakse	-	-	Vanlige*	Mindre vanlige*
Interstitiell lungesykdom			Vanlige*	Mindre vanlige*
Gastrointestinale sykdommer				
Diarré	Svært vanlige	Vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Oppkast	Svært vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Kvalme	Svært vanlige	Mindre vanlige	Svært vanlige	Mindre vanlige
Forstoppelse	Svært vanlige	Vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Abdominalsmerter	Svært vanlige	Vanlige	-	-
Øvre abdominalsmerter	Vanlige	Mindre vanlige	-	-
Stomatitt	Vanlige	Mindre vanlige	-	-
Munntørhet	Vanlige	-	-	-

Abdominal distensjon	Vanlige	Mindre vanlige	-	
Gastrointestinal blødning	-	-	Vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier				
Hyperbilirubinemi	-	-	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Hepatitt	-	-	Mindre vanlige*	-
Hud- og underhudssykdommer				
Utslett	Svært vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Kløe	-	-	Vanlige	-
Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer	-	-	Ikke kjent*	Ikke kjent*
Toksisk epidermal nekrolyse	-		Ikke kjent*	Ikke kjent*
Steven-Johnsons syndrom	-		Ikke kjent*	Ikke kjent*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
Muskelsvakhet	Svært vanlige	Vanlige	-	-
Ryggsmerter	Svært vanlige	Vanlige	-	-
Skjelettsmerter	Vanlige	Mindre vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Muskelspasmer	Svært vanlige	-	Svært vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier				
Akutt nyreskade	Vanlige	Vanlige	-	-
Kronisk nyreskade	Vanlige	Vanlige	-	-
Urinretensjon	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Nyresvikt	-	-	Vanlige	Vanlige
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				
Bekkensmerter	-	-	Vanlige	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
Fatigue	Svært vanlige	Vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Pyreksi	Svært vanlige	Vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Perifert ødem	Svært vanlige	Vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Ikke-kardielle brystmerter	Vanlige	Vanlige	-	-
Ødem	Vanlige	Vanlige	-	-
Undersøkelser				
Økt alaninaminotransferase	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Redusert vekt	Vanlige	Vanlige	-	-
Redusert nøytrofiltall	-	-	Vanlige	Vanlige
Redusert leukocyttall	-	-	Vanlige	Vanlige
Redusert blodplatetall	-	-	Vanlige	Vanlige
Økt urinsyre i blod	-	-	Vanlige*	Mindre vanlige*
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				
Fall	Vanlige	Vanlige	-	-

* Rapportert ved bruk etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Frekvensene i dette avsnittet er fra kliniske studier hos pasienter som ble behandlet med pomalidomid i kombinasjon med enten bortezomib og deksametason (Pom+Btz+Dex) eller med deksametason (Pom+Dex).

Teratogenitet

Pomalidomid er strukturelt beslektet med talidomid. Talidomid er et kjent humant teratogent virkestoff som forårsaker alvorlige livstruende fosterskader. Pomalidomid ble funnet å være teratogent hos både

rotter og kaniner når det ble gitt i den viktigste organogeneseperioden (se pkt. 4.6 og 5.3). Dersom pomalidomid tas under graviditet, er det forventet at pomalidomid vil ha teratogen virkning hos mennesker (se pkt. 4.4).

Nøytropeni og trombocytopeni

Nøytropeni forekom hos opptil 54,0 % (Pom+Btz+Dex) pasienter (47,1 % (Pom+Btz+Dex) av grad 3 eller 4). Nøytropeni medførte seponering av pomalidomid hos 0,7 % av pasientene og var sjelden alvorlig.

Febril nøytropeni (FN) ble rapportert hos 3,2 % (Pom+Btz+Dex) pasienter og 6,7 % (Pom+Dex) pasienter og var alvorlig hos 1,8 % (Pom+Btz+Dex) pasienter og 4,0 % (Pom+Dex) pasienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

Trombocytopeni forekom hos 39,9 % (Pom+Btz+Dex) pasienter og 27,0 % (Pom+Dex) pasienter. Trombocytopenien var grad 3 eller 4 hos 28,1 % (Pom+Btz+Dex) pasienter og 20,7 % (Pom+Dex) pasienter og medførte seponering av pomalidomid hos 0,7 % (Pom+Btz+Dex) pasienter og 0,7 % (Pom+Dex) pasienter og var alvorlig hos 0,7 % (Pom+Btz+Dex) og 1,7 % (Pom+Dex) pasienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nøytropeni og trombocytopeni hadde en tendens til å forekomme hyppigere i de 2 første behandlingssyklusene med pomalidomid i kombinasjon med enten bortezomib og deksametason eller med deksametason.

Infeksjon

Infeksjon var den vanligste ikke-hematologiske toksisiteten.

Infeksjon forekom hos 83,1 % (Pom+Btz+Dex) pasienter og 55,0 % (Pom+Dex) pasienter (34,9 % (Pom+Btz+Dex) og 24,0 % (Pom+Dex) grad 3 eller 4). Øvre luftveisinfeksjoner og pneumoni var infeksjonene som forekom hyppigst. Fatale infeksjoner (grad 5) forekom hos 4,0 % (Pom+Btz+Dex) pasienter og 2,7 % (Pom+Dex) pasienter. Infeksjoner medførte seponering av pomalidomid hos 3,6 % (Pom+Btz+Dex) pasienter og 2,0 % (Pom+Dex) pasienter.

Tromboembolikomplikasjoner

Profylakse med acetylsalisylsyre (og andre antikoagulantia hos høyrisikopasienter) var obligatorisk for alle pasienter i kliniske studier. Antikoagulasjonsbehandling (hvis ikke kontraindisert) anbefales (se pkt. 4.4).

Hendelser med venøs tromboembolisme (VTE) forekom hos 12,2 % (Pom+Btz+Dex) og 3,3 % (Pom+Dex) pasienter (5,8 % (Pom+Btz+Dex) og 1,3 % (Pom+Dex) grad 3 eller 4). VTE ble rapportert som alvorlig hos 4,7 % (Pom+Btz+Dex) og 1,7 % (Pom+Dex) pasienter, ingen fatale reaksjoner ble rapportert, og VTE var assosiert med seponering av pomalidomid hos opptil 2,2 % (Pom+Btz+Dex) av pasientene.

Perifer nevropati - Pomalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason

Pasienter med aktiv perifer nevropati $\geq$ grad 2 med smerte innen 14 dager før randomisering ble ekskludert fra kliniske studier. Perifer nevropati forekom hos 55,4 % av pasientene (10,8 % grad 3; 0,7 % grad 4). Eksponeringsjusterte verdier var sammenlignbare på tvers av behandlingsgrupper. Omtrent 30 % av pasientene som fikk perifer nevropati hadde en anamnese med nevropati ved baseline. Perifer nevropati medførte seponering av bortezomib hos ca. 14,4 % av pasientene, pomalidomid hos 1,8 % og deksametason hos 1,8 % av pasientene i Pom+Btz+Dex-gruppen og 8,9 % av pasientene i Btz+Dex-gruppen.

Perifer nevropati - Pomalidomid i kombinasjon med deksametason

Pasienter med aktiv perifer nevropati $\geq$ grad 2 ble ekskludert fra kliniske studier. Perifer nevropati forekom hos 12,3 % av pasientene (1,0 % grad 3 eller 4). Ingen reaksjoner med perifer nevropati ble

rapportert som alvorlige, og perifer nevropati medførte dosesepoering hos 0,3 % av pasientene (se pkt. 4.4).

Blødning

Blødningsforstyrrelser er rapportert med pomalidomid, særlig hos pasienter med risikofaktorer, f.eks. samtidig bruk av legemidler som øker blødningsfaren. Blødningshendelser har omfattet epistakse, intrakraniell blødning og gastrointestinal blødning.

Allergiske reaksjoner og alvorlige hudreaksjoner

Angioødem, anafylaktisk reaksjon og alvorlige dermatologiske reaksjoner, inkludert SJS, TEN og DRESS, er rapportert med bruk av pomalidomid. Pasienter med en anamnese med alvorlig utslett i forbindelse med lenalidomid eller talidomid bør ikke få pomalidomid (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Bivirkninger som er rapportert hos pediatriske pasienter (4 til 18 år) med residiverende eller progredierende hjernetumorer stemte overens med kjent sikkerhetsprofil for pomalidomid hos voksne pasienter (se pkt. 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Pomalidomiddoser så høye som 50 mg som enkeltdose hos friske forsøkspersoner er undersøkt uten rapporterte alvorlige bivirkninger relatert til overdosering. Doser så høye som 10 mg som gjentatte doser én gang daglig hos myelomatosepasienter er undersøkt uten rapporterte alvorlige bivirkninger relatert til overdosering. Den dosebegrensende toksisiteten var myelosuppresjon. I studier ble pomalidomid påvist fjernet ved hemodialyse.

Ved en eventuell overdosering anbefales støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, Andre immunsuppressive midler, ATC-kode: L04A X06

Virkningsmekanisme

Pomalidomid har direkte antimyelom-tumoricid aktivitet, immunmodulerende aktiviteter og hemmer stromacellers bidrag til tumorcellevekst ved myelomatose. Spesifikt hemmer pomalidomid proliferasjon og induserer apoptose av hematopoetiske tumorceller. I tillegg hemmer pomalidomid proliferasjon av lenalidomidresistente myelomatosecellelinjer og virker synergistisk med deksametason på både lenalidomidfølsomme og lenalidomidresistente cellelinjer hvor det induserer tumorcelleapoptose. Pomalidomid forsterker T-celle- og natural killer (NK)-cellemediert immunitet og hemmer produksjon av proinflammatoriske cytokiner (f.eks. TNF- α og IL-6) i monocytter. Pomalidomid hemmer også angiogenese ved å blokkere migrasjonen og adhesjonen av endotelceller.

Pomalidomid bindes direkte til proteinet cereblon (CRBN), som er en del av et E3-ligasekompleks som inkluderer deoksyribonukleinsyre (DNA)-skadebindende protein 1 (DDB1), cullin 4 (CUL4) og regulator av cullins-1 (Roc1), og kan hemme autoubikitineringen av CRBN i komplekset. E3-ubikitinligaser er ansvarlige for polyubikitineringen av en variant av substratproteiner og kan delvis forklare de pleiotropiske cellulære effektene som er observert ved pomalidomidbehandling.

I nærvær av pomalidomid *in vitro*, binder cereblon substratproteinene aiolos og ikaros, noe som fører til ubikitinering og påfølgende nedbrytning av disse, som gir cytotoksiske og immunmodulerende effekter. *In vivo* medførte pomalidomidbehandling reduserte nivåer av ikaros hos pasienter med residiverende lenalidomidrefraktær myelomatose.

Klinisk effekt og sikkerhet

Pomalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason

Effekt og sikkerhet av pomalidomid i kombinasjon med bortezomib og lavdose deksametason (Pom+Btz+LD-Dex) ble sammenlignet med bortezomib og lavdose deksametason (Btz+LD-Dex) i en randomisert, multisenter, åpen fase III-studie (CC-4047-MM-007) hos tidligere behandlede voksne pasienter med myelomatose som hadde fått minst ett tidligere regime, inkludert lenalidomid, og hadde vist sykdomsprogresjon under eller etter siste behandling. Totalt 559 pasienter ble inkludert og randomisert i studien: 281 i Pom+Btz+LD-Dex-gruppen og 278 i Btz+LD-Dex-gruppen. 54 % av pasientene var menn, med median alder for den samlede populasjonen på 68 år (min, maks 27, 89 år). Omtrent 70 % av pasientene var refraktære for lenalidomid (71,2 % i Pom+Btz+LD-Dex, 68,7 % i Btz+LD-Dex). Omtrent 40 % av pasientene var i 1. residiv og omtrent 73 % av pasientene sto på bortezomib som tidligere behandling.

Pasientene i Pom+Btz+LD-Dex-gruppen fikk 4 mg pomalidomid oralt på dag 1 til 14 av hver 21-dagers syklus. Bortezomib (1,3 mg/m² /dose) ble gitt til pasienter i begge studiegrupper på dag 1, 4, 8 og 11 av en 21-dagers syklus i syklusene 1 til 8; og på dag 1 og 8 av en 21-dagers syklus i syklus 9 og videre. Lavdose deksametason (20 mg/dag [$\leq$ 75 år] eller 10 mg/dag [$>$ 75 år]) ble gitt til pasienter i begge studiegrupper på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 av en 21-dagers syklus i syklusene 1 til 8; og på dag 1, 2, 8 og 9 av hver påfølgende 21-dagers syklus i syklus 9 og videre. Doser ble redusert og behandlingen ble midlertidig avbrutt eller stoppet for å behandle toksisitet (se pkt. 4.2).

Det primære endepunktet for effekt var progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av en uavhengig bedømmelseskommité (Independent Review Adjudication Committee, IRAC) basert på IMWGkriteriene i intention to treat (ITT)-populasjonen. Etter en median oppfølgingstid på 15,9 måneder var median PFS-tid 11,20 måneder (95 % KI: 9,66, 13,73) i Pom+Btz+LD-Dex-gruppen. I Btz+LD-Dexgruppen var median PFS-tid 7,1 måneder (95 % KI: 5,88, 8,48).

Oppsummering av samlede effektdata er presentert i tabell 8 ved cutoff-dato 26. okt. 2017. Kaplan-Meier-kurven for PFS for ITT-populasjonen er vist i figur 1.

Tabell 8. Oppsummering av samlede effektdata

	Pom + Btz + LD-Dex (N = 281)	Btz + LD-Dex (N = 278)
PFS (måneder)		
Median tid ^a (95 % KI) ^b	11,20 (9,66, 13,73)	7,10 (5,88, 8,48)
HR ^c (95 % KI), p-verdi ^d	0,61 (0,49, 0,77), $< 0,0001$	
ORR, n (%)	82,2 %	50,0 %
sCR	9 (3,2)	2 (0,7)
CR	35 (12,5)	9 (3,2)
VGPR	104 (37,0)	40 (14,4)

PR	83 (29,5)	88 (31,7)
OR (95 % KI) ^e , p-verdi ^f	5,02 (3,35, 7,52), < 0,001	
DoR (måneder)		
Median tid ^a (95 % KI) ^b	13,7 (10,94, 18,10)	10,94 (8,11, 14,78)
HR ^c (95 % KI)	0,76 (0,56, 1,02)	

Btz = bortezomib; KI = konfidensintervall; CR = komplett respons; DoR = responsvarighet; HR = risikoforhold; LD-Dex = lavdose deksametason; OR = oddsforhold; ORR = total responsrate; PFS = progresjonsfri overlevelse; POM = pomalidomid; PR = delvis respons; sCR = stringent komplett respons; VGPR = svært god delvis respons.

^a Median er basert på Kaplan-Meier-estimatet.

^b 95 % KI rundt median

^c Basert på Cox proporsjonal risikomodell.

^d p-verdien er basert på en stratifisert log-rangtest.

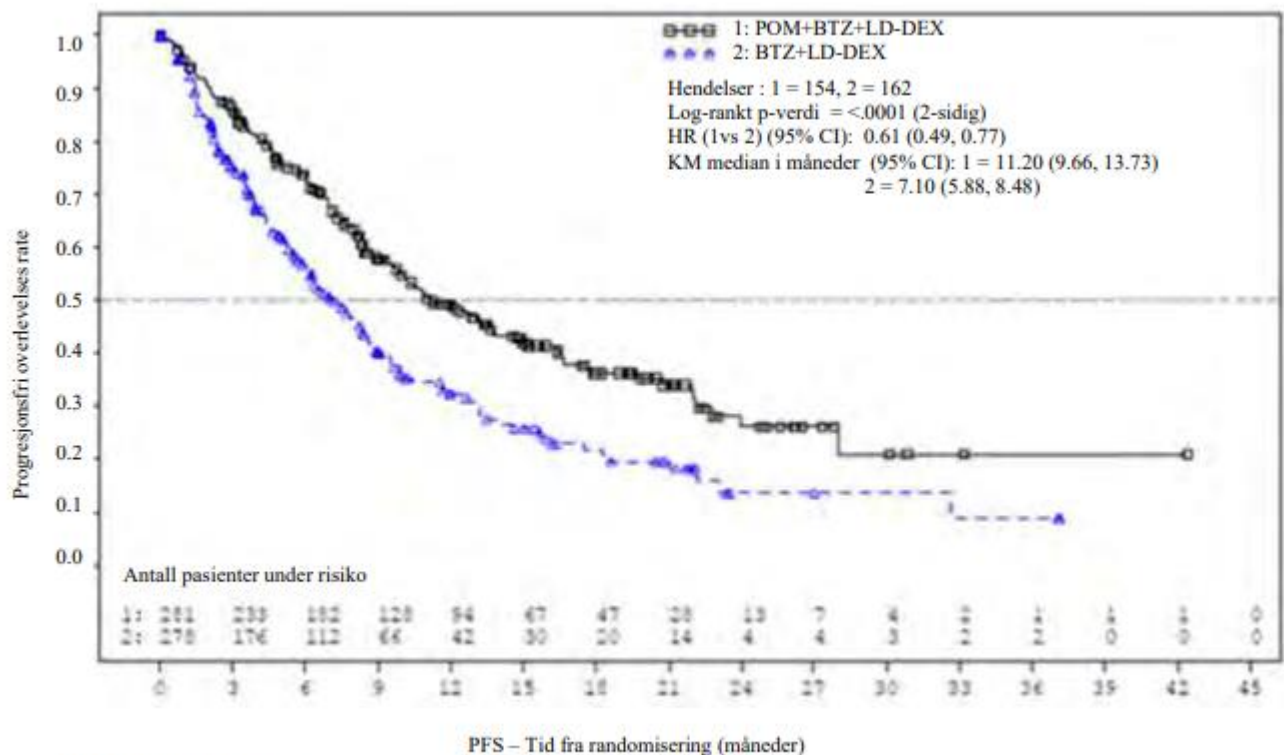
^e Oddsforholdet gjelder Pom+Btz+LD-Dex:Btz+LD-Dex.

^f p-verdien er basert på en CMH-test (Cochran-Mantel-Haenszel), stratifisert etter alder (<=75 vs >75), tidligere antall antimyelomregimer (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).

Median behandlingstid var 8,8 måneder (12 behandlingssykluser) i Pom+Btz+LD-Dex-gruppen og 4,9 måneder (7 behandlingssykluser) i Btz+LD-Dex-gruppen.

PFS-fordelen var mer uttalt hos pasienter som kun hadde fått ett tidligere behandlingsregime. Hos pasienter som hadde fått 1 tidligere antimyelombehandling, var median PFS-tid 20,73 måneder (95 % KI: 15,11, 27,99) i Pom + Btz + LD-Dex-gruppen og 11,63 måneder (95 % CK: 7,52, 15,74) i Btz + LD-Dex-gruppen. En 46 % risikoreduksjon ble observert med Pom + Btz + LD-Dex-behandling (HR = 0,54, 95 % KI: 0,36, 0,82).

Figur 1. Progresjonsfri overlevelse basert på IRAC-gjennomgang av respons basert på IMWGkriteriene (stratifisert log-ranktest) (ITT-populasjon).



Data-cutoff: 26. okt. 2017

Endelig analyse for totaloverlevelse (OS), med cut-off 13. mai 2022 (median oppfølgingstid på 64,5 måneder), var median OS-tid etter Kaplan-Meier-estimatet 35,6 måneder for Pom+BTz+LD-Dex-gruppen og 31,6 måneder for Btz+LD-Dex-gruppen; HR = 0,94, 95 % KI: -0,77, 1,15, med en total hendelsesrate på 70,0 %. OS-analysen ble ikke justert for å ta høyde for påfølgende behandlinger.

Pomalidomid i kombinasjon med deksametason

Effekt og sikkerhet av pomalidomid i kombinasjon med deksametason ble evaluert i en multisenter, randomisert, åpen fase III-studie (CC-4047-MM-003), hvor behandling med pomalidomid pluss lavdose deksametason (POM+LD-Dex) ble sammenlignet med behandling med bare høydose deksametason (HD-Dex) hos tidligere behandlede voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som hadde gjennomgått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og hadde fått sykdomsprogresjon ved forrige behandling. Totalt 455 pasienter ble inkludert i studien: 302 i gruppen POM+LD-Dex og 153 i gruppen HD-Dex. De fleste pasientene var menn (59 %) og hvite (79 %), median alder i den samlede populasjonen var 64 år (min, maks: 35, 87 år).

Pasientene i POM+LD-Dex-gruppen fikk 4 mg pomalidomid oralt på dag 1 til 21 av hver 28-dagers syklus. LD-Dex (40 mg) ble gitt én gang daglig på dag 1, 8, 15 og 22 av en 28-dagers syklus. I HD-Dex-gruppen ble deksametason (40 mg) gitt én gang daglig på dag 1 til 4, 9 til 12 og 17 til 20 av en 28-dagers syklus. Pasienter > 75 år startet behandlingen med 20 mg deksametason. Behandlingen fortsatte til pasienten fikk sykdomsprogresjon.

Det primære endepunktet for effekt var progresjonsfri overlevelse basert på IMWG-kriteriene (International Myeloma Working Group). For intention to treat (ITT)-populasjonen var median PFS-tid ved en uavhengig bedømmelseskommité (Independent Review Adjudication Committee, IRAC) gjennomgang basert på IMWG-kriteriene 15,7 uker (95 % KI: 13,0; 20,1) i Pom + LD-Dex-gruppen, og estimert 26-

ukers hendelsesfri overlevelsesgrad var 35,99 % ($\pm$ 3,46 %). I HD-Dex-gruppen var median PFS-tid 8,0 uker (95 % KI: 7,0; 9,0), og estimert 26-ukers hendelsesfri overlevelsesgrad var 12,15 % ($\pm$ 3,63 %).

PFS ble evaluert i flere relevante undergrupper: kjønn, etnisitet, ECOG-funksjonsstatus, stratifiseringsfaktorer (alder, sykdomspopulasjon, tidligere antimyelombehandlinger [2, > 2]), utvalgte parametre for prognostisk signifikans (baseline beta-2 mikroglobulinnivå, baseline albuminnivå, baseline nedsatt nyrefunksjon og cytogenetisk risiko) og eksponering og refraktærhet overfor tidligere antimyelombehandlinger. Uavhengig av evaluert undergruppe samsvarte PFS generelt sett med det som ble observert hos ITT-populasjonen for begge behandlingsgrupper. PFS er oppsummert i tabell 9 for ITT-populasjonen. Kaplan-Meier-kurve for PFS i ITT-populasjonen er vist i figur 2.

Tabell 9: Progresjonsfri overlevelsestid ved IRAC-gjennomgang basert på IMWG-kriteriene (stratifisert log-ranktest) (ITT-populasjon)

	Pom+LD-Dex (N = 302)	HD-Dex (N = 153)
Progresjonsfri overlevelse (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Utelatt, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Progresdiert/Død, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Progresjonsfri overlevelsestid (uker)		
Median ^a	15,7	8,0
Tosidig 95 % KI ^b	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Risikoforhold (POM+LD-Dex:HD-Dex) tosidig 95 % KI ^c	0,45 [0,35; 0,59]	
Log-ranktest tosidig p-verdi ^d	< 0,001	

Merk: KI=konfidensintervall, IRAC=Independent Review Adjudication Committee (uavhengig bedømmelseskomité), NE = ikke estimerbar.

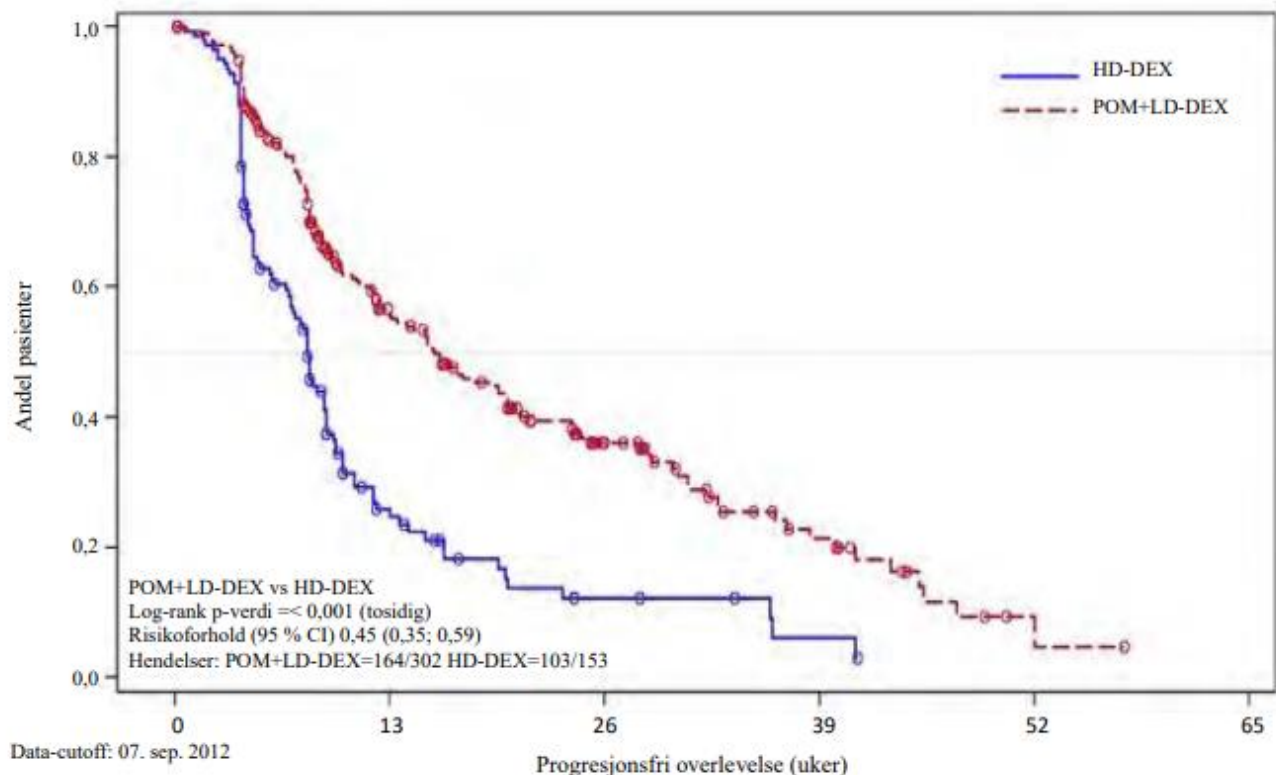
^a Median er basert på Kaplan-Meier-estimat.

^b 95 % konfidensintervall for median progresjonsfri overlevelsestid.

^c Basert på Coxs proporsjonale risikomodell for sammenligning av risikofunksjoner assosiert med behandlingsgrupper, stratifisert etter alder ($\leq$ 75 vs $>$ 75), sykdomspopulasjon (refraktær overfor både lenalidomid og bortezomib vs ikke refraktær overfor begge virkestoffer) og tidligere antall antimyelombehandlinger (=2 vs $>$ 2).

^d P-verdien er basert på en stratifisert log-ranktest med samme stratifiseringsfaktorer som i Cox-modellen ovenfor.
Data-cutoff: 07. sep. 2012

Figur 2. Progresjonsfri overlevelse basert på IRAC-gjennomgang av respons ved IMWGkriteriene (stratifisert log-ranktest) (ITT-populasjon)



Totaloverlevelse (OS) var studiens viktigste sekundære endepunkt. Totalt 226 (74,8 %) av Pom + LD-Dex-pasientene og 95 (62,1 %) av HD-Dex-pasientene var i live ved data-cutoff (07. sep. 2012). Median OS-tid fra Kaplan-Meier-estimer er ikke nådd for Pom + LD-Dex-gruppen, men forventes å være minst 48 uker, som er nedre grense for 95 % KI. Median OS-tid for HD-Dex-gruppen var 34 uker (95 % KI: 23,4; 39,9). 1-års hendelsesfri andel var 52,6 % ($\pm$ 5,72 %) for Pom + LD-Dex-gruppen og 28,4 % ($\pm$ 7,51 %) for HD-Dex-gruppen. Forskjellen i OS mellom de to behandlingsgruppene var statistisk signifikant ($p < 0,001$).

Totaloverlevelse er oppsummert i tabell 10 for ITT-populasjonen. Kaplan-Meier-kurve for OS i ITT-populasjonen er vist i figur 3. Basert på resultatene for både PFS- og OS-endepunkter har dataovervåkingskomiteen nedsatt for denne studien anbefalt at studien fullføres og pasientene i HD-Dex-gruppen overføres til Pom + LD-Dex-gruppen.

Tabell 10.Totaloverlevelse: ITT-populasjon

	Statistikk	Pom+LD-Dex (N = 302)	HD-Dex (N = 153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Utelatt	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Død	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Overlevelsestid (uker)	Median ^a	NE	34,0
	Tosidig 95 % KI ^b	[48,1, NE]	[23,4; 39,9]
Risikoforhold (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [Tosidig 95 % KI ^c]		0,53 [0,37; 0,74]	
Log-ranktest, tosidigt P-verdi ^d		< 0,001	

Merk: KI=konfidensintervall, NE = ikke estimerbar.

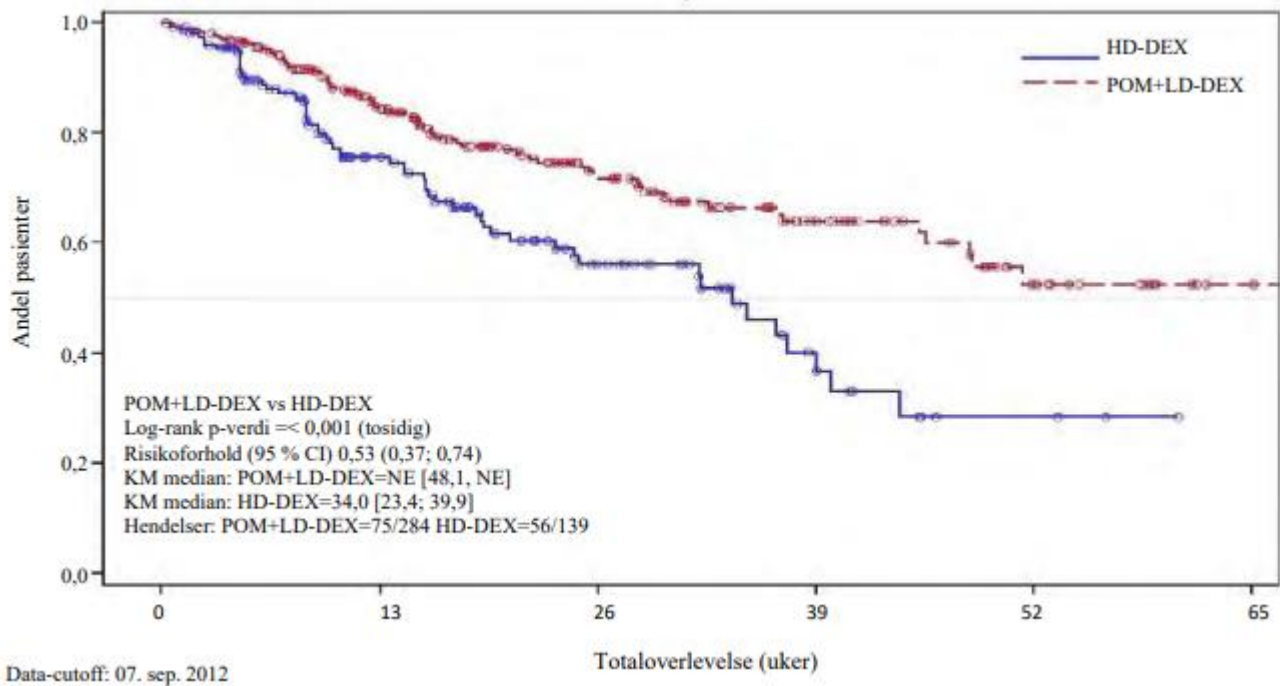
^a Median er basert på Kaplan-Meier-estimat.

^b 95 % konfidensintervall for median total overlevelsestid.

^c Basert på Coxs proporsjonale risikomodell for sammenligning av risikofunksjoner assosiert med behandlingsgrupper.

^d P-verdien er basert på en ustratifisert log-ranktest. Data-cutoff: 07. sep. 2012

Figur 3. Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse (ITT-populasjon)



Pediatrisk populasjon

I en fase 1, enkelt-arm, åpen, studie for doseøkning ble maksimal tolerert dose (maximum tolerated dose, MTD) og/eller anbefalt fase 2-dose (recommended Phase2 dose, RP2D) for pomalidomid hos pediatriske pasienter funnet å være 2,6 mg/m²/dag administrert oralt på dag 1 til dag 21 i en gjentatt syklus på 28 dager.

Det ble ikke vist effekt i en multisenter, åpen, parallellgruppe fase 2-studie som ble gjennomført blant 52 pomalidomidbehandlede pediatriske pasienter fra 4 til 18 år med residiverende eller progredierende, høygradig gliom, medulloblastom, ependymom eller diffus ponsgliom (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG) med primær lokasjon i sentralnervesystemet (CNS).

I fase 2-studien oppnådde to pasienter i høygradig gliomgruppe (N=19) en respons som definert i protokollen. En av disse pasientene oppnådde en partiel respons (PR), og den andre pasienten oppnådde en langsiktig stabil sykdom (stable disease, SD) som resulterte i en objektiv respons (OR) og en langvarig SD-rate på 10,5 % (95 % CI: 1,3, 33,1). En pasient i ependymoma-gruppen (N=9) oppnådde en langsiktig SD som resulterte i en OR og langsiktig SD-rate på 11,1 % (95 % CI: 0,3, 48,2). Ingen bekreftet OR eller langsiktig SD ble observert hos noen av de evaluerbare pasientene, verken i DIPG-gruppen (N=9) eller i medulloblastom-gruppen (N=9). Ingen av de 4 parallele gruppene som ble evaluert i denne fase 2-studien nådde det primære slutt punkt for objektiv respons eller langsiktig SD-rate.

Den generelle sikkerhetsprofilen for pomalidomid hos pediatriske pasienter var konsistent med den kjente sikkerhetsprofilen hos voksne. Farmakokinetiske (PK) parametere ble evaluert i en integrert PK-analyse av fase 1- og fase 2-studiene og ble funnet å ikke ha noen signifikante forskjeller i forhold til dem som ble observert hos voksne pasienter (se pkt. 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Pomalidomid absorberes med maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) etter 2 til 3 timer, og minst 73 % absorberes etter administrasjon av en oral enkeltdose. Systemisk eksponering (AUC) for pomalidomid øker på en nærmest lineær og doseproporsjonal måte. Akkumulasjon er minimal eller ikke observert. Etter gjentatt dosering har pomalidomid en akkumulasjonsgrad på 27 til 31 % i AUC.

Administrasjon sammen med et fett- og kaloririkt måltid reduserer absorpsjonshastigheten, reduserer gjennomsnittlig $C_{\max}$ i plasma med ca. 27 %, men har minimal effekt på samlet absorpsjonsgrad med 8 % reduksjon i gjennomsnittlig AUC. Derfor kan pomalidomid gis uavhengig av matinntak.

Distribusjon

Pomalidomid har et tilsynelatende distribusjonsvolum (V_d/F) mellom 62 og 138 liter ved steady state. Pomalidomid distribueres i sæd hos friske forsøkspersoner i en konsentrasjon på ca. 67 % av plasmanivået 4 timer etter dosering (ca. $T_{\max}$) etter 4 dager med dosering med 2 mg én gang daglig. *In vitro*-binding av pomalidomid enantiomerer til proteiner i humant plasma varierer fra 12 % til 44 % og er ikke konsentrasjonsavhengig.

Biotransformasjon

Pomalidomid er den dominerende sirkulerende komponenten (ca. 70 % av radioaktiviteten i plasma) *in vivo* hos friske forsøkspersoner som fikk en oral enkeltdose med [^{14}C] -pomalidomid (2 mg). Ingen metabolitter forekom med > 10 % i forhold til modersubstans eller total radioaktivitet i plasma.

Hovedmetabolismeveien for utskilt radioaktivitet er hydroksylering med påfølgende glukuronidering, eller hydrolyse. *In vitro* ble CYP1A2 og CYP3A4 identifisert som de primære enzymene involvert i CYP-mediert hydroksylering av pomalidomid, med et lite tilleggsbidrag fra CYP2C19 og CYP2D6. Pomalidomid er også et substrat for P-glykoprotein *in vitro*. Administrasjon av pomalidomid sammen med den sterke CYP3A4/5- og P-gp-hemmeren ketokonazol eller den sterke CYP3A4/5-induktoren karbamazepin, hadde ingen klinisk relevant effekt på pomalidomideksponeringen. Administrasjon av den sterke CYP1A2-hemmeren fluvoksamin sammen med pomalidomid i nærvær av ketokonazol, økte gjennomsnittlig pomalidomideksponering med 107 % med 90 % konfidensintervall [91 % til 124 %] sammenlignet med pomalidomid pluss ketokonazol. I en annen studie utført for å evaluere virkningen av kun én CYP1A2-hemmer på metabolismeendringer, medførte samtidig bruk av kun fluvoksamin sammen med pomalidomid en økning i gjennomsnittlig pomalidomideksponering med 125 % med 90 % konfidensintervall [98 % til 157 %] sammenlignet med pomalidomid alene. Dersom sterke CYP1A2-hemmere (f.eks. ciprofloksacin, enoksacin og fluvoksamin) administreres sammen med pomalidomid, bør pomalidomiddosen reduseres til 50 %. Administrasjon av pomalidomid hos røykere, når det er kjent at tobakksrøyking inducerer CYP1A2-isoformen, hadde ingen klinisk relevant effekt på pomalidomideksponering sammenlignet med tilsvarende pomalidomideksponering hos ikke-røykere.

Basert på *in vitro*-data er pomalidomid ikke en hemmer eller induktor av cytokrom P-450-isoenzymer og hemmer ikke noen av legemiddeltransportørene som ble undersøkt. Klinisk relevante interaksjoner forventes ikke når pomalidomid administreres sammen med substrater for disse metabolismeveiene.

Eliminasjon

Pomalidomid elimineres med en median plasmahalveringstid på ca. 9,5 timer hos friske forsøkspersoner og ca. 7,5 timer hos pasienter med myelomatose. Pomalidomid har en gjennomsnittlig totalclearance (CL/F) på ca. 7-10 liter/time.

Etter en oral enkeltdose av [^{14}C]-pomalidomid (2 mg) gitt til friske forsøkspersoner, ble ca. 73 % og 15 % av den radioaktive dosen eliminert i henholdsvis urin og fæces, med ca. 2 % og 8 % av dosert radiokarbon eliminert som pomalidomid i urin og fæces.

Pomalidomid metaboliseres i høy grad før utskillelse og de resulterende metabolittene elimineres hovedsakelig i urin. De tre hovedmetabolittene i urin (dannet ved hydrolyse eller hydroksylering med påfølgende glukuronidering) utgjør hver ca. 23 %, 17 % og 12 % av dosen i urin.

CYP-avhengige metabolitter utgjør ca. 43 % av total utskilt radioaktivitet, mens ikke-CYP-avhengige hydrolytiske metabolitter utgjør 25 %, og utskillelse av uendret pomalidomid utgjør 10 % (2 % i urin og 8 % i fæces).

Farmakokinetiske populasjonsanalyser

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser med en to-kompartimentmodell, hadde friske forsøkspersoner og MM-pasienter sammenlignbar tilsynelatende clearance (CL/F) og tilsynelatende sentralt distribusjonsvolum (V₂/F). I perifert vev ble pomalidomid fortrinnsvis tatt opp i tumorer med tilsynelatende perifer distribusjonsclearance (Q/F) og tilsynelatende perifer distribusjonsvolum (V₃/F) som var henholdsvis 3,7 ganger og 8 ganger høyere enn hos friske forsøkspersoner.

Pediatrisk populasjon

Etterfulgt av en enkelt dose med pomalidomid hos barn og unge voksne med residiverende eller progredierende primær hjernetumor var median T_{max} 2 til 4 timer etter dosen og korresponderte med geometriske gjennomsnittlige C_{max} (CV %) verdier på 74,8 (59,4 %), 79,2 (51,7 %) og 104 (18,3 %) ng/ml henholdsvis ved doseverdiene 1,9, 2,6 og 3,4 mg/m². AUC₀₋₂₄ og AUC_{0-inf} fulgte tilsvarende trender, med total eksponering i området mellom ca. 700 til 800 t·ng/ml ved de 2 lavere dosene og ca. 1200 t·ng/ml ved den høye dosen. Estimerer på halveringstid var i området ca. 5 til 7 timer. Det var ingen klare trender som kunne tilskrives stratifisering etter alder og steroidbruk ved MTD. Generelt sett tyder data på at AUC økte nesten proporsjonalt med økningen av pomalidomiddosen, mens økningen av C_{max} generelt sett var lavere enn proporsjonalt.

Farmakokinetikken til pomalidomid etter oral administrering av dosenivåer på 1,9 mg/m²/dag til 3,4 mg/m²/dag ble bestemt hos 70 pasienter fra 4 til 20 år i en integrert analyse av en fase 1- og fase 2- studie av residiverende eller progredierende pediatriske hjernetumorer. Konsentrasjonstidsprofiler for pomalidomid er adekvat beskrevet i en farmakokinetisk populasjonsanalyse med en en-kompartimentmodell med første ordens absorpsjon og eliminasjon. Pomalidomid hadde lineær og tids-invariant PK med moderat variabilitet. Typiske verdier for CL/F, V_c/F, K_a, forsinkelsestid for pomalidomid var henholdsvis 3,94 l/t, 43,0 l, 1,45 t⁻¹ og 0,454 t. Halveringstiden for terminal eliminasjon for pomalidomid var 7,33 timer. Med unntak for kroppens overflate, hadde ingen av de testede kovariatene, inkludert alder og kjønn, noen effekt på PK for pomalidomid. Selv om kroppsoverflate ble identifisert som en statistisk signifikant kovariat for pomalidomid CL/F og V_c/F, ble ikke innvirkningen av kroppsoverflate på eksponeringsparametre vurdert å være klinisk relevante. Generelt sett er det ingen signifikant forskjell i farmakokinetikk (PK) for pomalidomid mellom barn og voksne pasienter.

Eldre

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser av friske forsøkspersoner og pasienter med myelomatose ble det observert at alder (19–83 år) ikke har noen signifikant virkning på oral clearance av pomalidomid. I kliniske studier var dosejustering ikke nødvendig hos eldre (> 65 år) pasienter eksponert for pomalidomid. (Se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske populasjonsanalyser viste at pomalidomids farmakokinetiske parametre ikke var vesentlig endret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (definert ved kreatininclearance eller estimert glomerulusfiltrasjonshastighet [eGFR]) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon ($\text{CrCl} \geq 60$ ml/minutt). Gjennomsnittlig normalisert AUC pomalidomideksponering var 98,2 % med 90 % konfidensintervall [77,4 % til 120,6 %] hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ($\text{eGFR} \geq 30$ til ≤ 45 ml/minutt/ $1,73 \text{ m}^2$) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Gjennomsnittlig normalisert AUC pomalidomideksponering var 100,2 % med 90 % konfidensintervall [79,7 % til 127,0 %] hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon uten dialysebehov ($\text{CrCl} < 30$ eller $\text{eGFR} < 30$ ml/minutt/ $1,73 \text{ m}^2$) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Gjennomsnittlig normalisert AUC pomalidomideksponering var økt med 35,8 % med 90 % CI [7,5 % til 70,0 %] hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon og dialysebehov ($\text{CrCl} < 30$ ml/minutt og dialysebehov) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. De gjennomsnittlige endringene i pomalidomideksponering i hver av gruppene med nedsatt nyrefunksjon, er ikke av et slikt omfang at det er påkrevd med dosejusteringer.

Nedsatt leverfunksjon

De farmakokinetiske parametrene ble moderat endret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (i henhold til Child-Pugh-klassifiseringen) sammenlignet med friske forsøkspersoner. Gjennomsnittlig pomalidomideksponering økte med 51 % med 90 % konfidensintervall [9 % til 110 %] hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Gjennomsnittlig pomalidomideksponering økte med 58 % med 90 % konfidensintervall [13 % til 119 %] hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Gjennomsnittlig pomalidomideksponering økte med 72 % med 90 % konfidensintervall [24 % til 138 %] hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. De gjennomsnittlige økningene i pomalidomideksponering i hver av gruppene med nedsatt leverfunksjon, er ikke av et slikt omfang at det er påkrevd med justeringer i hyppighet eller dose (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetstester ved gjentatt dosering

Hos rotter ble kronisk administrasjon av pomalidomid i doser på 50, 250 og 1000 mg/kg/døgn i 6 måneder godt tolerert. Det ble ikke registrert bivirkninger ved inntil 1000 mg/kg/døgn (175 ganger eksponeringen ved 4 mg klinisk dose).

Hos aper ble pomalidomid undersøkt i studier med gjentatt dosering av inntil 9 måneders varighet. I disse studiene viste aper større følsomhet for pomalidomideffekter enn rotter. Primær toksisitet observert hos aper var assosiert med det hematopoetiske/lymforetikulære system. I 9-månedersstudien med aper og doser på 0,05, 0,1 og 1 mg/kg/døgn, ble morbiditet og tidlig eutanasi observert hos 6 dyr ved dosen 1 mg/kg/døgn, og dette kunne tilskrives immunsuppressive effekter (stafylokokkinfeksjon, redusert antall perifere blodlymfocytter, kronisk inflammasjon i tykktarmen, histologisk lymfoidmangel og benmargshypocellularitet) ved høy pomalidomideksponering (15 ganger eksponeringen ved 4 mg klinisk dose). Disse immunsuppressive effektene medførte tidlig eutanasi hos 4 aper som følge av dårlig helsetilstand (vandig avføring, manglende appetitt, redusert fødeinntak og vekttap). Histopatologisk vurdering av disse dyrene viste kronisk inflammasjon i tykktarmen og villøs atrofi i tynntarmen. Stafylokokkinfeksjon ble observert hos 4 aper, 3 av disse dyrene responderte på antibiotikabehandling og 1 døde uten behandling. I tillegg medførte funn forenlige med akutt myelogen leukemi eutanasi hos 1 ape, og kliniske observasjoner og klinisk patologi og/eller benmargsforandringer observert hos dette dyret var forenlige med immunsuppresjon. Minimal eller lett gallegangsproliferasjon med assosierte økninger i ALP og GGT ble også observert ved 1 mg/kg/døgn. Evaluering av dyr i rekonvalesens indikerte at alle

behandlingsrelaterte funn var reversible etter 8 uker med doseringsopphør, unntatt proliferasjon av intrahepatiske galleganger observert hos 1 dyr i gruppen med 1 mg/kg/døgn. Høyeste nivå uten observerte bivirkninger (NOAEL) var 0,1 mg/kg/døgn (0,5 ganger eksponeringen ved 4 mg klinisk dose).

Gentoksistet/karsinogenitet

Pomalidomid var ikke mutagent i mutasjonstester med bakterier og mammalske celler, og induerte ikke kromosomavvik i humane perifere blodlymfocytter eller mikronukleidannelse i polykromatiske erythrocytter i benmarg hos rotter gitt doser inntil 2000 mg/kg/døgn. Karsinogenitetsstudier har ikke blitt utført.

Fertilitet og tidlig embryoutvikling

I en studie av fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotter ble pomalidomid gitt til hanner og hunner i doser på 25, 250 og 1000 mg/kg/døgn. Uterusundersøkelse på drektighetsdag 13 viste redusert gjennomsnittlig antall levedyktige embryo og økt postimplantasjonstap ved alle dosenivåer. Derfor var NOAEL for de observerte effektene < 25 mg/kg/døgn (AUC_{24t} var 39960 ng•time/ml (nanogram•time/milliliter) ved denne laveste undersøkte dosen, og eksponeringen var 99 ganger høyere enn ved 4 mg klinisk dose). Når behandlede hanner i denne studien ble parett med ubehandlede hunner, var alle uterusparametre sammenlignbare med de i kontrollgruppen. Basert på disse resultatene kunne de observerte effektene tilskrives behandling av hunner.

Embryoføtal utvikling

Pomalidomid ble funnet å være teratogent hos både rotter og kaniner når det ble gitt i den viktigste organogeneseperioden. I studien av embryoføtal utviklingstoksisitet hos rotter ble det observert misdannelser med fravær av urinblære, fravær av tyreoida og sammenvoksninger og feilstillinger i lumbale og bryst- og ryggvirvelelementer (sentrale og/eller nevrale buer) ved alle dosenivåer (25, 250 og 1000 mg/kg/døgn).

Det ble ikke observert maternal toksisitet i denne studien. Derfor var maternal NOAEL 1000 mg/kg/døgn, og NOAEL for utviklingstoksisitet var < 25 mg/kg/døgn (AUC_{24t} var 34340 ng•time/ml på drektighetsdag 17 ved denne laveste undersøkte dosen, og eksponeringen var 85 ganger høyere enn ved 4 mg klinisk dose). Hos kaniner ga pomalidomid ved doser fra 10 til 250 mg/kg embryoføtale misdannelser. Økt forekomst av hjerteavvik ble sett ved alle doser, med signifikant økning ved 250 mg/kg/døgn. Ved 100 og 250 mg/kg/døgn var det en liten økning i postimplantasjonstap og en liten reduksjon i fostervekt. Ved 250 mg/kg/døgn var det føtale misdannelser som avvik i lemmer (bøyde og/eller roterte for- og/eller baklemmer, ikke festede eller manglende tær) og assosierte skjelettmisdannelser (ikke ossifisert metakarpal, feilstillinger i tåledd og metakarpal, manglende tær, ikke ossifiserte tåledd og kort, ikke ossifisert eller bøyd tibia), moderat utvidelse av lateralventrikkelen i hjernen, unormal plassering av høyre nøklebeinsarterie, fravær av lungenes intermediærlapp, lavt plassert nyre, levermorfologiforandringer, ufullstendig eller ikke ossifisert bekken, økt gjennomsnittlig antall overtallige torakale ribben og redusert gjennomsnittlig antall ossifiserte fotrotsben. Lett redusert maternal vektøkning, signifikant reduksjon i triglyserider og signifikant redusert absolutt og relativ miltvekt ble observert ved 100 og 250 mg/kg/døgn. Maternal NOAEL var 10 mg/kg/døgn og utviklings-NOAEL var < 10 mg/kg/døgn (AUC_{24t} var 418 ng•time/ml på drektighetsdag 19 ved denne laveste undersøkte dosen, som tilsvarer eksponeringen ved 4 mg klinisk dose).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kapselinnhold

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)

Maltodekstrin

Natriumstearyl fumarat

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E171)

Jernoksid, gult (E172)

Jernoksid, rødt (E172)

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

Erytrosin (E127) (*kun 4 mg*)

Trykkfarge

Skjellakk

Titandioksid (E171)

Propylenglykol (E1520)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kapslene er pakket i blisterpakninger av OPA/Alumium/PVC/Aluminum eller i enkeltdoseblisterpakninger av OPA/Alumium/PVC/Aluminum.

Pakningsstørrelse med 14, 21, 56, 63, 14 x 1 eller 21 x 1 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kapslene skal ikke åpnes eller knuses. Dersom pulver fra pomalidomid kommer i kontakt med huden, skal huden omgående vaskes grundig med såpe og vann. Dersom pomalidomid kommer i kontakt med slimhinner, skylles disse omgående med vann.

Helsepersonell og omsorgspersoner skal bruke engangshansker når de håndterer blisterpakningen eller kapselen. Hanskene skal deretter tas av med forsiktighet for å unngå at huden eksponeres, legges i en plastpose av polyetylen som kan forsegles og kastes i henhold til lokale krav. Hendene skal deretter vaskes grundig med såpe og vann. Kvinner som er gravide eller har mistanke om at de er gravide skal ikke håndtere blisterpakningen eller kapselen (se pkt. 4.4).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Ubrukt legemiddel må returneres til apoteket ved behandlingsslutt.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

1 mg: 23-15673
2 mg: 23-15674
3 mg: 23-15675
4 mg: 23-15676

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02. september 2024

10. OPPDATERINGSDATO

23.06.2025