



**Informasjon til helsepersonell
– viktig sikkerhetsinformasjon**

Denne brosjyren inneholder viktig sikkerhetsinformasjon det er nødvendig å kjenne til ved forskrivning eller utlevering av Imnovid®. Se også preparatomtalen og den separate helsepersonellbrosjyren om graviditetsforebyggende program (the Pregnancy Prevention Programme, PPP) for ytterligere informasjon.

Det er et krav i graviditetsforebyggende program at alt helsepersonell skal sørge for å ha lest og forstått denne brosjyren med råd om sikkerhet, og brosjyren om graviditetsforebyggende program før forskrivning eller utlevering av Imnovid til en pasient.

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

Anbefalt startdose av Imnovid er 4 mg en gang om dagen tatt oralt på dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser (21/28 dager). Anbefalt dose deksametason er 40 mg en gang om dagen tatt oralt på dagene 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers behandlingssyklus.

Når det gjelder pasienter > 75 år gammel, er startdosen av deksametason 20 mg en gang om dagen på dagene 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers behandlingssyklus. Ingen dosejustering kreves for pomalidomid.

Pomalidomid er strukturelt beslektet med thalidomid. Thalidomid 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 hovedorganogeneseperioden. Dersom pomalidomid tas under graviditet, kan det forventes at pomalidomid vil ha teratogen virkning hos mennesker.

Påfølgende avsnitt inneholder råd til helsepersonell om hvordan hovedrisiko forbundet med bruk av pomalidomid kan begrenses. Se også preparatomtalen (punkt 4.2 Dosering og administrasjonsmåte, 4.3 Kontraindikasjoner, 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler og 4.8 Bivirkninger).

Vanligvis forekommer de fleste bivirkningene hyppigere de første 2 til 3 behandlingsmånedene. Vær oppmerksom på at dosering, bivirkningsprofil og anbefalinger gitt her, spesielt med hensyn til nøytropeni og trombocytopeni, gjelder bruk av pomalidomid innenfor godkjent indikasjon. Det foreligger på nåværende tidspunkt ikke tilstrekkelige holdepunkter vedrørende sikkerhet og effekt ved andre indikasjoner.

Håndtering av nøytropeni og trombocytopeni

Nøytropeni og trombocytopeni er viktigste dosebegrensende toksisitet ved behandling med pomalidomid.

Det anbefales derfor å foreta full blodtelling, inkludert trombocytall med differensialtelling, blodplatetall, hemoglobin og hematokrit, hver uke de første 8 ukene og deretter hver måned.

Doseendring eller -avbrudd kan være nødvendig. Pasienter kan ha behov for blodproduktstøtte og/eller vekstfaktorer.

Både nøytropeni og trombocytopeni kan håndteres ved doseendringer og/eller -avbrudd. Anbefalte doseendringer ved behandling og gjenopptak av behandling med Imnovid® er beskrevet i tabellen nedenfor:

Instrukser for doseendring eller -avbrudd

Toksisitet	Doseendring
Nøytropeni	
<ul style="list-style-type: none">ANC < $0,5 \times 10^9/l$ eller febril nøytropeni (feber $\geq 38,5$ °C og ANC < $1 \times 10^9/l$)ANC igjen stiger til $\geq 1 \times 10^9/l$	<p>Avbryt behandlingen med pomalidomid, følg CBC ukentlig.</p> <p>Gjenoppta behandlingen med pomalidomid med 3 mg daglig.</p>
<ul style="list-style-type: none">For hvert etterfølgende fall < $0,5 \times 10^9/l$ANC igjen stiger til $\geq 1 \times 10^9/l$	<p>Avbryt behandlingen med pomalidomid.</p> <p>Gjenoppta behandlingen med pomalidomid med 1 mg mindre enn forrige dose.</p>
Trombocytopeni	
<ul style="list-style-type: none">Blodplatetall < $25 \times 10^9/l$Blodplatetall igjen stiger til $\geq 50 \times 10^9/l$	<p>Avbryt behandlingen med pomalidomid, følg CBC ukentlig.</p> <p>Gjenoppta behandlingen med pomalidomid med 3 mg daglig.</p>
<ul style="list-style-type: none">For hvert etterfølgende fall < $25 \times 10^9/l$Blodplatetall igjen stiger til $\geq 50 \times 10^9/l$	<p>Avbryt behandlingen med pomalidomid.</p> <p>Gjenoppta behandlingen med pomalidomid med 1 mg mindre enn forrige dose.</p>

ANC – Absolutt nøytrofiltall, CBC – full blodtelling

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

I tilfelle nøytropeni skal legen vurdere bruken av vekstfaktorer.

For andre grad 3 eller 4 bivirkninger som anses å være relaterte til pomalidomid, skal behandlingen avbrytes og startes igjen med 1 mg mindre enn forrige dose etter at en bivirkning etter legens vurdering er redusert til \leq grad 2. Dersom bivirkninger oppstår etter dosereduksjon til 1 mg, skal legemidlet seponeres.

Nøytropeni inntraff hos 45,3 % av pasientene som fikk pomalidomid samt lav dose av deksametason (POM + LD-Dex), og hos 19,5 % av pasientene som fikk høy dose av deksametason (HD-Dex). Nøytropeni var av grad 3 eller 4 hos 41,7 % av pasientene som fikk POM + LD-Dex, sammenlignet med 14,8 % som fikk HD-Dex. Hos pasienter behandlet med POM + LD-Dex var nøytropeni i noen få tilfeller alvorlig (2,0 % av pasientene), førte ikke til seponering av behandling, og var forbundet med behandlingsavbrudd hos 21,0 % av pasientene, og med dosereduksjon hos 7,7 % av pasienter.

Febril nøytropeni (FN) inntraff hos 6,7 % av pasientene som fikk POM + LD-Dex, og ingen pasienter som fikk HD-Dex. Alle ble rapportert som grad 3 eller 4. FN ble rapportert som alvorlig hos 4,0 % av pasientene. FN var forbundet med doseavbrudd hos 3,7 % av pasientene, og med dosereduksjon hos 1,3 % av pasientene, og med ingen behandlingsseponering.

Trombocytopeni inntraff hos 27,0 % av pasientene som fikk POM + LD-Dex, og 26,8 % hos pasientene som fikk HD-Dex. Trombocytopeni hadde grad 3 eller 4 hos 20,7 % av pasientene som fikk POM + LD-Dex og hos 24,2 % som fikk HD-Dex. Hos pasienter behandlet med POM + LD-Dex, var trombocytopeni i noen få tilfeller alvorlig hos 1,7 % av pasientene, førte til dosereduksjon hos 6,3 % av pasientene, til doseavbrudd hos 8 % av pasientene og til behandlingsseponering hos 0,7 % av pasientene.

Håndtering av tromboemboliske komplikasjoner

I de kliniske studiene fikk pasientene profylaktisk acetylsalisylsyre eller alternativ antitrombosebehandling.

Antikoagulasjonsbehandling (hvis ikke kontraindisert) anbefales (for eksempel acetylsalisylsyre, warfarin, heparin eller klopidogrel), særlig hos pasienter med ytterligere risikofaktorer for trombose.

Det bør iverksettes tiltak for å prøve å begrense alle risikofaktorer for tromboemboliske komplikasjoner som kan påvirkes (f.eks. røykestopp, kontroll av hypertensjon og hyperlipidemi). Pasienter med kjente risikofaktorer for tromboembolisme, inkludert tidligere trombose, bør overvåkes nøye.

Det anbefales at leger er oppmerksom på tegn til og symptomer på tromboembolisme. Pasienter må oppfordres til å søke legehjelp hvis de utvikler symptomer som kortpustethet, smerter i brystet og hevelse i arm eller ben.

Bruken av erytropoetiske midler kan også øke risikoen for trombosehendelser inkludert tromboembolisme. Følgelig skal det utvises varsomhet ved bruk av erytropoetiske midler samt andre midler som kan øke risikoen for tromboembolismehendelser.

På grunn av den økte risikoen for venøs tromboembolisme hos pasienter med myelomatose, anbefales ikke kombinerte prevensjonspiller. Dersom en pasient for tiden bruker kombinert oral prevensjon, bør pasienten bytte til en annen effektiv metode, se preparatomtale og den separate helsepersonellbrosjyren om graviditetsforebyggende program for ytterligere informasjon. Risikoen for venøs tromboembolisme vedvarer i 4–6 uker etter avsluttet bruk av kombinert oral prevensjon.

Venøse embolisme- eller trombosehendelser (VTE) inntraff hos 3,3 % av pasientene som fikk POM + LD-Dex, og hos 2,0 % av pasientene som fikk HD-Dex. Reaksjoner av grad 3 eller 4 inntraff hos 1,3 % av pasientene som fikk POM + LD-Dex, og ingen pasienter som fikk HD-Dex. Hos pasienter behandlet med POM + LD-Dex, ble VTE rapportert som alvorlig hos 1,7 % av pasientene, det var ingen dødelige reaksjoner rapportert i den kliniske studien og VTE var ikke forbundet med doseseposering.

Frekvensene av bivirkningene er de som ble rapportert i pomalidomid pluss deksametason-armen av studie CC-4047-MM-003 (n = 302) og som er rapportert i data etter markedsføring; vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Alle bivirkninger/frekvens:

Vanlige

Dyp venetrombose og lungeemboli

Bivirkninger grad 3–4/frekvens:

Mindre vanlige

Dyp venetrombose og lungeemboli

Infeksjon

Pomalidomid kan forårsake nøyтроpeni, som kan gjøre pasienten mer utsatt for infeksjoner. Infeksjon var den vanligste ikke-hematologiske toksisiteten. De fleste av disse infeksjonene var grad 3–4 pneumoni, og øvre luftveisinfeksjoner var hyppigst rapportert.

Profylaktisk antibiotikabehandling (hvis ikke kontraindisert) bør vurderes. En avgjørelse om å iverksette profylakse skal tas etter en nøye vurdering av de underliggende risikofaktorer hos den enkelte pasient.

Sjeldne tilfeller av reaktivering av hepatitt B har blitt rapportert hos pasienter som har fått pomalidomid i kombinasjon med deksametason og som tidligere har hatt infeksjon forårsaket av hepatitt B-virus (HBV). Noen av disse tilfellene har utviklet seg til akutt leversvikt, med seponering av pomalidomid som resultat. Status for hepatitt B-virus bør fastslås før oppstart av behandling med pomalidomid. For pasienter som tester positivt for HBV-infeksjon, anbefales det å rådføre seg med en lege med spesialkunnskap på behandling av hepatitt B. Det må utvises forsiktighet når pomalidomid brukes i kombinasjon med deksametason hos pasienter med tidligere HBV-infeksjon, deriblant pasienter som er anti-HBc-positive, men HBsAg-negative. Disse pasientene skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under hele behandlingen.

Perifer nevropati

Pasienter med pågående perifer nevropati \geq grad 2 ble utelukket fra kliniske studier. Perifer nevropati, hovedsakelig av grad 1 eller 2, forekom hos 12,3 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og hos 10,7 % av pasientene som fikk HD-Dex. Reaksjoner av grad 3 eller 4 oppstod hos 1,0 % av pasientene som fikk Pom + LD-Dex og 1,3 % av pasientene som fikk HD-Dex. Hos pasienter som fikk Pom + LD-Dex ble det ikke rapportert om alvorlig perifer nevropati i kliniske studier, og perifer nevropati førte til dosesponering hos 0,3 % av pasientene. Mediantid til debut av symptomer på nevropati var 2,1 uker, med en variasjon fra 0,1 til 48,3 uker. Mediantid til symptomdebut var tidligere hos pasienter som fikk HD-Dex sammenlignet med Pom + LD-Dex (1,3 uker mot 2,1 uker). Mediantid til symptomene opphørte var 22,4 uker hos pasienter som fikk Pom + LD-Dex og 13,6 uker hos pasienter som fikk HD-Dex. Nedre grense for 95 % KI var 5,3 uker hos pasienter behandlet med Pom + LD-Dex og 2,0 uker hos pasienter som fikk HD-Dex.

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom kan oppstå. 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.

Allergisk reaksjon

Angioødem og alvorlige dermatologiske reaksjoner har blitt rapportert. Pasienter med tidligere alvorlige allergiske reaksjoner forbundet med thalidomid eller lenalidomid ble ekskludert fra kliniske studier. Disse pasientene kan ha høyere risiko for overfølsomhetsreaksjoner og bør ikke få pomalidomid. Avbrudd eller seponering av pomalidomid bør vurderes ved hudutslett grad 2–3. Pomalidomid må seponeres permanent ved angioødem, utslett grad 4, eksfoliativt eller bulløst utslett og bør ikke gjenopptas etter seponering ved disse reaksjonene.

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. Pasienter kan redusere virkningen ved å ta pomalidomid om kvelden.

Interstitiell lungesykdom (ILD)

ILD og tilfeller forbundet med dette, inkludert tilfeller av pneumonitt, er observert ved bruk av pomalidomid. Respiratoriske symptomer starter vanligvis innen 6 måneder etter behandlingsstart, men det har vært tilfeller hvor ILD oppstod omlag 18 måneder etter oppstart med pomalidomid. ILD kureres vanligvis med steroidbehandling og permanent avbrudd av pomalidomid. Det bør gjøres en grundig vurdering av pasienter med akutt sykdomsstart eller uforklarlig forverring av lungerelaterte symptomer for å utelukke ILD. Behandling med pomalidomid bør avbrytes under undersøkelse av disse symptomene, og dersom ILD bekreftes, må egnet behandling startes. Behandling med pomalidomid bør kun gjenopptas etter en grundig vurdering av fordeler og risikoer.

Leversykdom

Markert forhøyede nivåer av alanin aminotransferase og bilirubin er observert hos pasienter som ble behandlet med pomalidomid. Det har også vært tilfeller av hepatitt som resulterte i seponering av pomalidomid. Regelmessig overvåkning av leverfunksjoner anbefales i de første 6 månedene av behandlingen og deretter når det er klinisk indikert.

Hjertesvikt

Tilfeller av hjertesvikt og tilfeller forbundet med dette, inkludert kongestiv hjertesvikt, akutt hjertesvikt og akutt lungeødem, ble observert hovedsakelig hos pasienter med eksisterende hjertesykdom eller risikofaktorer som hypertensjon. De fleste av disse tilfellene oppstod innen 6 måneder etter oppstart med pomalidomid. Pasienter med hjertesykdom eller risikofaktorer bør overvåkes for tegn til og symptomer på hjertesvikt. Sikkerhetsevalueringen konkluderte også med at pomalidomid kan forårsake arteriell fibrillasjon, noe som kan fremkalle hjertesvikt.

Bivirkningsrapportering

Sikker bruk av Imnovid® er svært viktig. Helsepersonell må rapportere alle alvorlige uønskede hendelser hvor sammenheng med bruk preparatet mistenkes, til sitt regionale legemiddelinformasjonscenter (RELIS). Meldeskjema finnes på legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/meld-bivirkninger/helsepersonellmelding/meldeskjema-for-helsepersonell eller www.relis.no/meldeskjema.

Bivirkninger (og tilfeller av mistenkt eller bekreftet graviditet eller fostereksponeering) skal rapporteres. Bivirkningsrapporteringskjemaer og graviditetsrapporteringskjemaer er inkludert i denne pakken og skal sendes til Celgenes legemiddelsikkerhetsavdeling.

Celgene Nordic Drug Safety Department
Kista Science Tower
Färögatan 33
164 51 Kista, Sweden

Telefon: +46 (8) 703 16 00
Faks: +46 (8) 703 16 03
E-post: drugsafety-nordic@celgene.com

Kontaktinformasjon

For informasjon og spørsmål om risikohåndtering for Celgenes legemidler, og Graviditetsforebyggende program:

Celgene AS
Balder Alle 2, 2060 Gardermoen

Telefon: 63 94 40 00
Faks: 63 94 40 01
E-post: medinfo.no@celgene.com



Celgene AS | Balder Alle 2 | 2060 Gardermoen
Tlf: 63 94 40 00 | Faks: 63 94 40 01 | E-post: medinfo.no@celgene.com