

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMNOVID® 1mg Hartkapseln
 IMNOVID® 2mg Hartkapseln
 IMNOVID® 3mg Hartkapseln
 IMNOVID® 4mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 1 mg Pomalidomid.
 Jede Hartkapsel enthält 2 mg Pomalidomid.
 Jede Hartkapsel enthält 3 mg Pomalidomid.
 Jede Hartkapsel enthält 4 mg Pomalidomid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

IMNOVID 1 mg Hartkapsel: Dunkelblaue opake Kappe und gelbes opakes Unterteil, mit dem Aufdruck „POML“ in weißer Farbe und „1 mg“ in schwarzer Farbe, Größe 4, Hartgelatinekapselform.

IMNOVID 2 mg Hartkapsel: Dunkelblaue opake Kappe und oranges opakes Unterteil, mit dem Aufdruck „POML 2 mg“ in weißer Farbe, Größe 2, Hartgelatinekapselform.

IMNOVID 3 mg Hartkapsel: Dunkelblaue, opake Kappe und grünes opakes Unterteil, mit dem Aufdruck „POML 3 mg“ in weißer Farbe, Größe 2, Hartgelatinekapselform.

IMNOVID 4 mg Hartkapsel: Dunkelblaue, opake Kappe und blaues opakes Unterteil, mit dem Aufdruck „POML 4 mg“ in weißer Farbe, Größe 2, Hartgelatinekapselform.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Imnovid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung muss unter der Aufsicht von Ärzten erfolgen, die Erfahrung in der Behandlung des multiplen Myeloms besitzen.

Dosierung

Die empfohlene Initialdosis Innovid beträgt 4 mg einmal täglich oral an den Tagen 1–21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg einmal täglich oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus.

• *Anweisungen für Pomalidomid-Dosisanpassungen*

Toxizität	Dosisanpassung
Neutropenie	
• ANC* < 0,5 × 10 ⁹ /l oder febrile Neutropenie (Fieber ≥ 38,5 °C und ANC < 1 × 10 ⁹ /l)	Unterbrechung der Pomalidomid-Behandlung, gefolgt von wöchentlichen Kontrollen des großen Blutbildes.
• ANC-Wiederanstieg auf ≥ 1 × 10 ⁹ /l	Wiederaufnahme der Pomalidomid-Behandlung mit 3 mg täglich
• Bei jedem danach auftretenden Absinken auf < 0,5 × 10 ⁹ /l	Unterbrechung der Pomalidomid-Behandlung
• ANC-Wiederanstieg auf ≥ 1 × 10 ⁹ /l	Wiederaufnahme der Pomalidomid-Behandlung mit einer um 1 mg niedrigeren Dosis als zuvor
Thrombozytopenie	
• Thrombozytenzahl < 25 × 10 ⁹ /l	Unterbrechung der Pomalidomid-Behandlung, gefolgt von wöchentlichen Kontrollen des großen Blutbildes
• Wiederanstieg der Thrombozytenzahl auf ≥ 50 × 10 ⁹ /l	Wiederaufnahme der Pomalidomid-Behandlung mit 3 mg täglich
• Bei jedem danach auftretenden Absinken auf < 25 × 10 ⁹ /l	Unterbrechung der Pomalidomid-Behandlung
• Wiederanstieg der Thrombozytenzahl auf ≥ 50 × 10 ⁹ /l	Wiederaufnahme der Pomalidomid-Behandlung mit einer um 1 mg niedrigeren Dosis als zuvor

* ANC – Absolute Neutrophilenzahl (*Absolute Neutrophil Count*)

Die Dosierung wird auf der Basis von klinischen Befunden und Laborbefunden fortgesetzt oder modifiziert.

Die Behandlung soll bei Fortschreiten der Erkrankung abgebrochen werden.

Pomalidomid-Dosisanpassung oder -unterbrechung

Die obenstehende Tabelle enthält Anweisungen für Dosisunterbrechungen und -reduktionen von Pomalidomid in Zusammenhang mit dem Auftreten hämatologischer Nebenwirkungen.

Damit ein neuer Pomalidomid-Behandlungszyklus begonnen werden kann, muss die Neutrophilenzahl bei ≥ 1 × 10⁹/l und die Thrombozytenzahl bei ≥ 50 × 10⁹/l liegen.

Bei Neutropenie sollte vom Arzt die Gabe von Wachstumsfaktoren erwogen werden.

Bei Auftreten von anderen Grad-3- oder Grad-4-Nebenwirkungen, bei denen von einem Zusammenhang mit Pomalidomid ausgegangen wird, ist die Behandlung abzubrechen und nach Abklingen der Nebenwirkung auf ≤ Grad 2 nach Ermessen des behandelnden Arztes mit einer um 1 mg niedrigeren Dosis als zuvor wieder aufzunehmen.

Falls nach Reduktion der Dosis auf 1 mg Nebenwirkungen auftreten, ist das Arzneimittel endgültig abzusetzen.

Bei einem Grad-2- oder Grad-3-Hautauschlag sollte eine Unterbrechung oder ein Absetzen von Pomalidomid erwogen werden. Bei Angioödem, Grad-4-Hautauschlag, exfoliativem oder bullösem Hautauschlag muss Pomalidomid abgesetzt werden und darf nach Abklingen dieser Reaktionen nicht wieder angefangen werden.

Wenn starke CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Ciprofloxacin, Enoxacin und Fluvoxamin) gleichzeitig mit Pomalidomid angewendet werden, ist die Pomalidomid-Dosis um 50 % zu reduzieren.

Siehe Tabelle auf Seite 2

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet multiples Myelom keinen relevanten Nutzen von Innovid bei Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren.

Ältere Patienten

Für Pomalidomid ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten > 75 Jahre beträgt die Initialdosis von Dexamethason 20 mg einmal täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung von Pomalidomid erforderlich. An Hämodialysedagen sollten die Patienten die Pomalidomid-Dosis erst nach der Hämodialyse einnehmen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Patienten mit einem Gesamtbilirubin > 2,0 mg/dl waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Eine eingeschränkte Leberfunktion hat einen mäßigen Effekt auf die Pharmakokinetik von Pomalidomid (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion gemäß Child-Pugh-Kriterien ist keine Anpassung der Initialdosis von Pomalidomid notwendig. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten jedoch sorgfältig auf Nebenwirkungen überwacht werden und bei Bedarf sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung mit Pomalidomid unterbrochen werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Imnovid sollte jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Kapseln dürfen nicht geöffnet, zerbrochen oder zerkaut werden (siehe Abschnitt 6.6). Dieses Arzneimittel sollte im Ganzen vorzugsweise mit Wasser, unabhängig von einer Mahlzeit,

• Anweisungen für Dexamethason-Dosisanpassungen

Toxizität	Dosisanpassung
Dyspepsie = Grad 1–2	Beibehaltung der Dosis und Behandlung mit Histamin (H ₂)-Blockern oder Ähnlichem. Dosisreduktion um eine Stufe bei Fortbestehen der Symptome.
Dyspepsie ≥ Grad 3	Behandlungsunterbrechung bis zur Kontrolle der Symptome. Zusätzliche Anwendung von H ₂ -Blockern oder Ähnlichem und Dosisreduktion um eine Stufe bei Wiederaufnahme der Behandlung.
Ödem ≥ Grad 3	Diuretikagabe nach Bedarf und Dosisreduktion um eine Stufe.
Verwirrtheit oder Veränderung der Stimmungslage ≥ Grad 2	Behandlungsunterbrechung bis zum Rückgang der Symptome. Dosisreduktion um eine Stufe bei Wiederaufnahme der Behandlung.
Muskelschwäche ≥ Grad 2	Behandlungsunterbrechung bis zu einer Muskelschwäche ≤ Grad 1. Dosisreduktion um eine Stufe bei Wiederaufnahme der Behandlung.
Hyperglykämie ≥ Grad 3	Dosisreduktion um eine Stufe. Behandlung mit Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Mitteln je nach Bedarf.
Akute Pankreatitis	Absetzen der Dexamethason-Behandlung
Sonstige Dexamethason-bedingte unerwünschte Ereignisse ≥ Grad 3	Absetzen der Dexamethason-Behandlung bis zum Rückgang des unerwünschten Ereignisses auf ≤ Grad 2. Dosisreduktion um eine Stufe bei Wiederaufnahme der Behandlung.

Dexamethason-Dosisreduktionsstufen:

Dosisreduktionsstufen (≤ 75 Jahre): Initialdosis 40 mg; Dosisstufe-1: 20 mg; Dosisstufe-2: 10 mg jeweils an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus.

Dosisreduktionsstufen (> 75 Jahre): Initialdosis 20 mg; Dosisstufe-1: 12 mg; Dosisstufe-2: 8 mg jeweils an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus.

Wenn die Erholung von den Toxizitäten länger als 14 Tage dauert, ist die Dexamethason-Dosis um eine Dosisstufe zu reduzieren.

geschluckt werden. Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis Imnovid an einem Tag vergisst, sollte er die normale verordnete Dosis zur gewohnten Zeit am nächsten Tag einnehmen. Die Patienten sollten keine Dosis nachholen, die sie an vorherigen Tagen vergessen haben.

Zur Entnahme der Kapsel aus der Blisterpackung wird empfohlen, die Kapsel nur an einem Ende herauszudrücken, um das Risiko zu verringern, dass sie sich verformt oder zerbricht.

4.3 Gegenanzeigen

- Schwangerschaft.
- Gebärfähige Frauen, es sei denn, es werden alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Männliche Patienten, die nicht dazu in der Lage sind, die erforderlichen Verhütungsmaßnahmen zu befolgen oder einzuhalten (siehe Abschnitt 4.4).
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Teratogenität

Pomalidomid darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, da ein teratogener Effekt zu erwarten ist. Pomalidomid ist strukturverwandt zu Thalidomid. Thalidomid ist eine bekanntermaßen beim Menschen teratogen wirkende Substanz,

die schwere, lebensbedrohliche Fehlbildungen verursacht. Pomalidomid hat sich sowohl bei Ratten als auch bei Kaninchen als teratogen erwiesen, wenn es in der Phase der wesentlichen Organogenese angewendet wird (siehe Abschnitt 5.3). Die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms müssen für alle Patientinnen erfüllt werden, außer es liegt ein verlässlicher Nachweis vor, dass die Patientin nicht gebärfähig ist.

Kriterien für nicht gebärfähige Frauen

Eine Patientin oder die Partnerin eines männlichen Patienten gilt als nicht gebärfähig, wenn sie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Alter ≥ 50 Jahre und seit ≥ 1 Jahr aus natürlicher Ursache amenorrhöisch*
 - Vorzeitige Ovarialinsuffizienz, bestätigt durch einen Facharzt für Gynäkologie
 - Frühere bilaterale Salpingo-Oophorektomie oder Hysterektomie
 - XY-Genotyp, Turner-Syndrom, Uterusagenesie
- * Amenorrhö nach Tumortherapie oder während der Stillzeit schließt Gebärfähigkeit nicht aus.

Beratung

Pomalidomid ist bei gebärfähigen Frauen kontraindiziert, es sei denn, alle folgenden Voraussetzungen werden eingehalten:

- Sie versteht das zu erwartende teratogene Risiko für das ungeborene Kind
- Sie versteht die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung ohne

Unterbrechung, 4 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der gesamten Dauer der Behandlung und für 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung

- Auch wenn eine gebärfähige Frau amenorrhöisch ist, muss sie alle Anweisungen für eine zuverlässige Empfängnisverhütung befolgen
- Sie muss in der Lage sein, die zuverlässigen Verhütungsmaßnahmen einzuhalten
- Sie ist informiert und versteht die möglichen Konsequenzen einer Schwangerschaft und die Notwendigkeit sich sofort untersuchen zu lassen, falls das Risiko besteht, dass eine Schwangerschaft eingetreten ist
- Sie versteht die Notwendigkeit, die Behandlung schnellstmöglich zu beginnen, sobald nach einem negativen Schwangerschaftstest Pomalidomid an sie abgegeben wurde
- Sie versteht, dass Schwangerschaftstests notwendig sind, und stimmt zu, sich einem solchen alle 4 Wochen zu unterziehen, außer im Fall einer bestätigten Sterilisation (Tubenligatur)
- Sie bestätigt, dass sie die Gefahren und notwendigen Vorsichtsmaßnahmen, die mit der Anwendung von Pomalidomid verbunden sind, versteht.

Der verschreibende Arzt muss bei gebärfähigen Frauen sicherstellen, dass:

- die Patientin die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt, einschließlich der Bestätigung, dass sie über einen adäquaten Grad an Verständnis verfügt
- die Patientin die o.g. Bedingungen bestätigt.

Pharmakokinetische Daten haben gezeigt, dass Pomalidomid bei männlichen Patienten während der Einnahme in der Samenflüssigkeit auftritt. Als Vorsichtsmaßnahme müssen alle männlichen Patienten, die Pomalidomid einnehmen, folgende Bedingungen erfüllen:

- Er versteht das zu erwartende teratogene Risiko, wenn er mit einer schwangeren oder gebärfähigen Frau sexuell verkehrt
- Er versteht, dass der Gebrauch von Kondomen während der Behandlung und für 7 Tage nach einer Behandlungsunterbrechung und/oder einem Behandlungsabbruch erforderlich ist, wenn er mit einer schwangeren oder gebärfähigen Frau, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung anwendet, sexuell verkehrt. Männer mit einer Vasektomie sollten Kondome benutzen, wenn sie mit einer schwangeren Frau oder einer gebärfähigen Frau sexuell verkehren, da die Samenflüssigkeit trotzdem Pomalidomid enthalten kann, auch wenn sie kein Spermium enthält.
- Er versteht, dass er, wenn seine Partnerin schwanger wird während er mit Pomalidomid behandelt wird oder die Pomalidomid-Behandlung erst vor 7 Tagen beendet hat, unverzüglich den behandelnden Arzt benachrichtigen muss, und es wird empfohlen, die Partnerin zur Untersuchung und Beratung an einen auf Tera-

tologie spezialisierten oder auf diesem Gebiet erfahrenen Arzt zu verweisen.

Empfängnisverhütung

Gebärfähige Frauen müssen 4 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung und für 4 Wochen nach der Behandlung mit Pomalidomid, und selbst während einer Einnahmeunterbrechung, eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, es sei denn, die Patientin sichert eine absolute und ständige Enthaltbarkeit zu, die sie jeden Monat erneut bestätigen muss. Wenn keine zuverlässige Empfängnisverhütung erfolgt ist, muss die Patientin zur Beratung über Empfängnisverhütung an einen entsprechend ausgebildeten Angehörigen der Heilberufe verwiesen werden, damit mit einer Verhütung begonnen werden kann.

Die folgenden Methoden sind Beispiele für eine geeignete Empfängnisverhütung:

- Hormonimplantat
- Levonorgestrel-freisetzendes Intrauterin-pessar
- Depot-Medroxyprogesteronacetat
- Sterilisation (Tubenligatur)
- Geschlechtsverkehr ausschließlich mit einem vasektomierten Partner; die Vasektomie muss durch zwei negative Samenanalysen bestätigt sein
- Reine Progesteron-Pillen mit ovulationshemmender Wirkung (d. h. Desogestrel)

Aufgrund des erhöhten Risikos für venöse Thromboembolien bei Patienten mit multiplem Myelom, die Pomalidomid und Dexamethason einnehmen, werden kombinierte orale Kontrazeptiva nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5). Wenn eine Patientin zurzeit ein kombiniertes orales Kontrazeptivum anwendet, sollte sie auf eine der oben genannten zuverlässigen Methoden umstellen. Das Risiko für venöse Thromboembolien bleibt für weitere 4–6 Wochen nach Absetzen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums bestehen. Die Wirksamkeit kontrazeptiver Steroide könnte während einer gleichzeitigen Behandlung mit Dexamethason reduziert sein (siehe Abschnitt 4.5).

Hormonimplantate und Levonorgestrel-freisetzende Intrauterinpessare sind zum Zeitpunkt der Insertion mit einem erhöhten Risiko für Infektionen sowie mit unregelmäßigen Vaginalblutungen assoziiert. Besonders bei Patientinnen mit Neutropenie sollte eine Antibiotika-Prophylaxe in Betracht gezogen werden.

Kupfer-freisetzende Intrauterinpessare werden im Allgemeinen nicht empfohlen, da potenziell Risiken für Infektionen zum Zeitpunkt der Insertion sowie für menstruellen Blutverlust bestehen. Dies könnte Patientinnen mit einer schweren Neutropenie oder einer schweren Thrombozytopenie gefährden.

Schwangerschaftstest

Entsprechend der lokal üblichen Praxis müssen bei gebärfähigen Frauen medizinisch überwachte Schwangerschaftstests mit einer minimalen Sensitivität von 25 mI.E./ml wie unten beschrieben durchgeführt werden. Diese Vorschrift gilt auch für gebärfähige Frauen, die absolute und ständige Enthaltbarkeit praktizieren. Es wird empfohlen den Schwangerschaftstest, die Aus-

stellung des Rezeptes und die Abgabe des Arzneimittels idealerweise am selben Tag durchzuführen. Die Abgabe von Pomalidomid an gebärfähige Frauen muss innerhalb von 7 Tagen nach Verschreibung erfolgen.

Vor Beginn der Behandlung

Nachdem die Patientin mindestens 4 Wochen lang eine zuverlässige Empfängnisverhütung angewendet hat, muss ein ärztlich überwachter Schwangerschaftstest entweder während des Arztbesuches, bei dem Pomalidomid verschrieben wird, oder während der 3 Tage vor dem Besuch bei dem verschreibenden Arzt durchgeführt werden. Der Test muss sicherstellen, dass die Patientin nicht schwanger ist, wenn sie die Behandlung mit Pomalidomid beginnt.

Nachbeobachtung und Therapieende

Der ärztlich überwachte Schwangerschaftstest muss alle 4 Wochen wiederholt werden, einschließlich 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung, außer im Fall einer bestätigten Sterilisation (Tubenligatur). Diese Schwangerschaftstests müssen am Tag der ärztlichen Verschreibung oder in den 3 Tagen vor dem Besuch bei dem verschreibenden Arzt durchgeführt werden.

Männer

Während der Behandlung tritt Pomalidomid in der menschlichen Samenflüssigkeit auf. Als Vorsichtsmaßnahme und unter Berücksichtigung spezieller Patientenpopulationen mit verlängerter Eliminationszeit, wie z. B. bei eingeschränkter Nierenfunktion, müssen alle männlichen Patienten, die Pomalidomid einnehmen, einschließlich solche, die sich einer Vasektomie unterzogen haben, während der gesamten Dauer der Behandlung, während Einnahmeunterbrechungen und für 7 Tage nach Beendigung der Behandlung Kondome verwenden, wenn ihre Partnerin schwanger oder gebärfähig ist und nicht verhütet.

Männliche Patienten dürfen während der Behandlung (und auch während Dosisunterbrechungen) sowie für 7 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Pomalidomid keinen Samen bzw. kein Sperma spenden.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Die Patienten müssen dazu angehalten werden, dieses Arzneimittel niemals an andere Personen weiterzugeben und nicht verbrauchte Kapseln am Ende der Behandlung an ihren Apotheker zurückzugeben. Die Patienten dürfen während der Behandlung mit Pomalidomid (und auch während Dosisunterbrechungen) sowie für 7 Tage nach Beendigung der Behandlung kein Blut, keinen Samen bzw. kein Sperma spenden.

Aufklärungsmaterial, Beschränkungen für die Verordnung und Abgabe

Um Patienten dabei zu unterstützen, eine fetale Pomalidomid-Exposition zu verhindern, wird der Inhaber der Zulassung den Angehörigen der Heilberufe Aufklärungsmaterial zur Verfügung stellen, um die Warnungen vor der zu erwartenden Teratogenität von Pomalidomid zu verstärken, vor Beginn der Behandlung eine Empfehlung zur Empfängnisverhütung zu erteilen und Aufklärung über die Notwendigkeit von Schwangerschaftstests zu liefern. Der verschreibende Arzt muss den Patienten über das

zu erwartende teratogene Risiko und die strengen Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen, wie sie im Schwangerschaftsverhütungsprogramm beschrieben sind, aufklären und die Patienten mit der entsprechenden Patienteninformationsbroschüre, einer Patientenkarte (Therapiepass) und/oder ähnlichen Materialien gemäß dem national implementierten Patientenkartensystem ausstatten. In Zusammenarbeit mit jeder zuständigen nationalen Behörde wurde ein national kontrolliertes Distributionssystem eingeführt. Das kontrollierte Distributionssystem umfasst die Verwendung einer Patientenkarte (Therapiepasses) und/oder ähnlicher Materialien zur Kontrolle der Verschreibung und/oder Abgabe, sowie die Erfassung detaillierter Angaben über die Indikation, um die Off-Label-Anwendung innerhalb des Landes zu überwachen. Es wird empfohlen den Schwangerschaftstest, die Ausstellung des Rezeptes und die Abgabe des Arzneimittels idealerweise am selben Tag durchzuführen. Die Abgabe von Pomalidomid an gebärfähige Frauen muss innerhalb von 7 Tagen nach der Verschreibung und nach einem ärztlich überwachten Schwangerschaftstest mit negativem Ergebnis erfolgen. Bei gebärfähigen Frauen kann die Verschreibung für höchstens 4 Wochen, bei allen anderen Patienten für höchstens 12 Wochen ausgestellt werden.

Hämatologische Ereignisse

Neutropenie war bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplem Myelom die am häufigsten berichtete hämatologische Grad-3- oder Grad-4-Nebenwirkung, gefolgt von Anämie und Thrombozytopenie. Die Patienten sind auf hämatologische Nebenwirkungen, insbesondere Neutropenie, zu überwachen. Die Patienten sollten angewiesen werden, febrile Episoden sofort zu melden. Die Ärzte sollten Patienten auf Anzeichen von Blutungen, einschließlich Epistaxis, hin beobachten, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das Blutungsrisiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.8). Das große Blutbild ist zu Beginn der Behandlung, in den ersten 8 Wochen wöchentlich und danach monatlich zu kontrollieren. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten können unter Umständen eine unterstützende Behandlung mit Blutprodukten und/oder Wachstumsfaktoren benötigen.

Thromboembolische Ereignisse

Bei Patienten, die mit Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason behandelt wurden, kam es zu venösen thromboembolischen Ereignissen (vorwiegend tiefe Venenthrombosen und pulmonale Embolie) sowie arteriellen thrombotischen Ereignissen (Myokardinfarkt und Schlaganfall). Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolien – einschließlich einer Thrombose in der Vorgeschichte – sind engmaschig zu überwachen. Es sollten Maßnahmen ergriffen werden, um zu versuchen alle beeinflussbaren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Hypertonie und Hyperlipidämie) zu minimieren. Patienten und Ärzte sind angehalten, auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie zu achten. Die Patienten sollten angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen.

chen, falls Symptome wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen oder ein Anschwellen der Arme oder Beine auftreten. Eine Antikoagulationstherapie (sofern nicht kontraindiziert) wird empfohlen (z. B. Acetylsalicylsäure, Warfarin, Heparin oder Clopidogrel), insbesondere bei Patienten mit zusätzlichen thrombotischen Risikofaktoren. Die Entscheidung für Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe sollte nach sorgfältiger Beurteilung der Risikofaktoren des individuellen Patienten getroffen werden. In klinischen Studien wurden Patienten prophylaktisch mit Acetylsalicylsäure oder alternativen antithrombotischen Therapien behandelt. Die Anwendung erythropoetischer Arzneimittel ist mit dem Risiko thrombotischer Ereignisse, einschließlich Thromboembolie, verbunden. Daher sollten erythropoetische Arzneimittel sowie andere Substanzen, die das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöhen können, mit Vorsicht angewendet werden.

Periphere Neuropathie

Patienten mit fortbestehender peripherer Neuropathie \geq Grad 2 waren von den klinischen Studien mit Pomalidomid ausgeschlossen. Wenn erwogen wird, solche Patienten mit Pomalidomid zu behandeln, ist entsprechende Vorsicht geboten.

Signifikante kardiale Dysfunktion

Patienten mit einer signifikanten kardialen Dysfunktion (dekompensierte Herzinsuffizienz [NY Heart Association Klasse III oder IV]; Myokardinfarkt innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn; instabile oder schlecht eingestellte Angina pectoris) waren von den klinischen Studien mit Pomalidomid ausgeschlossen. Fälle von Herzinsuffizienz, einschließlich kongestiver Herzinsuffizienz und Lungenödem (siehe Abschnitt 4.8), wurden berichtet, vor allem bei Patienten mit vorbestehender Herzerkrankung oder kardialen Risikofaktoren. Wenn erwogen wird, solche Patienten mit Pomalidomid zu behandeln, ist entsprechende Vorsicht geboten, einschließlich einer regelmäßigen Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz.

Tumorlyse-Syndrom

Es kann ein Tumorlyse-Syndrom auftreten. Bei Patienten mit einer hohen Tumormasse vor Behandlungsbeginn besteht das größte Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom. Diese Patienten sind engmaschig zu überwachen und es müssen geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Sekundäre Primärmalignome

Über sekundäre Primärmalignome, wie z. B. nicht-melanozytärer Hautkrebs, wurde bei Patienten berichtet, die mit Pomalidomid behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Die Ärzte sollten die Patienten vor und während der Behandlung mithilfe der üblichen Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung hinsichtlich des Auftretens sekundärer Primärmalignome sorgfältig untersuchen und gegebenenfalls eine Therapie einleiten.

Allergische Reaktionen

Über Angioödem und schwere dermatologische Reaktionen wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit in der Vorgeschichte aufgetretenen schwerwiegenden allergischen Reaktionen im Zusammenhang

mit Thalidomid oder Lenalidomid waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Diese Patienten weisen möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen auf und dürfen Pomalidomid nicht erhalten. Bei Grad-2- oder Grad-3-Hautausschlag sollte eine Unterbrechung oder ein Absetzen von Pomalidomid erwogen werden. Bei Angioödem, Grad-4-Hautausschlag, exfoliativem oder bullösem Hautausschlag muss Pomalidomid dauerhaft abgesetzt werden.

Schwindel und Verwirrtheit

Es wurde über das Auftreten von Schwindel und Verwirrtheit bei Pomalidomid berichtet. Die Patienten müssen Situationen vermeiden, in denen Schwindel oder Verwirrtheit ein Problem darstellen können, und dürfen ohne vorherige ärztliche Beratung keine anderen Arzneimittel anwenden, die Schwindel oder Verwirrtheit hervorrufen können.

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

Bei Pomalidomid wurden ILD und ähnliche Ereignisse, einschließlich Fälle von Pneumonitis, beobachtet. Um eine ILD auszuschließen zu können, sollten Patienten mit akutem Auftreten oder ungeklärter Verschlechterung pulmonaler Symptome sorgfältig untersucht werden. Bis zur Abklärung dieser Symptome ist die Behandlung mit Pomalidomid abzusetzen und, wenn sich das Vorliegen einer ILD bestätigt, eine angemessene Behandlung einzuleiten. Pomalidomid sollte erst nach einer gründlichen Beurteilung des Nutzens und der Risiken wieder angefangen werden.

Leberfunktionsstörungen

Deutlich erhöhte Alaninaminotransferase- und Bilirubinpiegel wurden bei mit Pomalidomid behandelten Patienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Es liegen auch Fälle von Hepatitis vor, die zum Absetzen von Pomalidomid führten. Für die ersten 6 Monate der Behandlung mit Pomalidomid und anschließend nach klinischer Indikation wird eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion empfohlen.

Infektionen

In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason erhielten und zuvor mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert worden waren, über eine Reaktivierung von Hepatitis B berichtet. In einigen Fällen führte dies zu einem akuten Leberversagen, was ein Absetzen von Pomalidomid zur Folge hatte. Der Hepatitis-B-Virus-Status ist vor Beginn der Behandlung mit Pomalidomid abzuklären. Bei Patienten, die positiv auf eine HBV-Infektion getestet wurden, sollte ein Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Hepatitis B herangezogen werden. Entsprechende Vorsicht ist geboten, wenn Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason bei vorher mit HBV infizierten Patienten angewendet wird, einschließlich Patienten, die Anti-HBc-positiv, jedoch HBsAg-negativ sind. Diese Patienten müssen während der gesamten Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss von Imnovid auf andere Arzneimittel

Es wird nicht erwartet, dass Pomalidomid klinisch relevante pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen durch P450-Isoenzym-Inhibition, -Induktion oder Transporter-inhibition verursacht, wenn es zusammen mit Substraten dieser Enzyme oder Transporter angewendet wird. Das Potenzial für solche Arzneimittelinteraktionen und auch die potenziellen Auswirkungen von Pomalidomid auf die Pharmakokinetik von kombinierten oralen Kontrazeptiva wurden klinisch nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4 Teratogenität).

Einfluss anderer Arzneimittel auf Imnovid

Pomalidomid wird teilweise von CYP1A2 und CYP3A4/5 metabolisiert. Es ist außerdem ein Substrat für P-Glycoprotein. Bei gleichzeitiger Anwendung von Pomalidomid mit Arzneistoffen wie dem starken CYP3A4/5- und P-gp-Hemmer Ketoconazol oder dem starken CYP3A4/5-Induktor Carbamazepin wurde keine klinisch relevante Wirkung auf die Exposition gegenüber Pomalidomid festgestellt. Die gleichzeitige Anwendung des starken CYP1A2-Hemmers Fluvoxamin mit Pomalidomid in Gegenwart von Ketoconazol erhöhte die durchschnittliche Exposition gegenüber Pomalidomid um 107 % bei einem 90 %-Konfidenzintervall [91 % bis 124 %] verglichen mit Pomalidomid plus Ketoconazol. In einer zweiten Studie zur Evaluierung des Beitrags eines CYP1A2-Inhibitors allein zu Stoffwechselveränderungen, erhöhte die gleichzeitige Anwendung von Fluvoxamin allein mit Pomalidomid die durchschnittliche Exposition gegenüber Pomalidomid um 125 % bei einem 90 %-Konfidenzintervall [98 % bis 157 %] verglichen mit der alleinigen Anwendung von Pomalidomid. Wenn starke CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin, Enoxacin und Fluvoxamin) gleichzeitig mit Pomalidomid angewendet werden, ist die Pomalidomid-Dosis um 50 % zu reduzieren.

Dexamethason

Die gleichzeitige wiederholte Anwendung von 4 mg Pomalidomid mit 20 mg bis 40 mg Dexamethason (ein schwacher bis mäßiger Induktor mehrerer CYP-Enzyme, einschließlich CYP3A) an Patienten mit multiplem Myelom hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Pomalidomid im Vergleich zur Anwendung von Pomalidomid allein.

Der Einfluss von Dexamethason auf Warfarin ist nicht bekannt. Während der Behandlung wird zu einer engmaschigen Überwachung der Warfarinkonzentration geraten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Gebärfähige Frauen müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Wenn es bei einer Frau, die mit Pomalidomid behandelt wird, zu einer Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung abgebrochen und die Patientin zur Abklärung und Beratung an einen auf Teratologie spezialisierten Arzt überwiesen werden.

sieren oder hierin erfahrenen Arzt überwiesen werden. Wenn die Partnerin eines männlichen Patienten, der Pomalidomid einnimmt, schwanger wird, empfiehlt es sich, die Partnerin zur Abklärung und Beratung an einen auf Teratologie spezialisierten oder einen hierin erfahrenen Arzt zu überweisen. Pomalidomid tritt in der menschlichen Samenflüssigkeit auf. Als Vorsichtsmaßnahme müssen alle männlichen Patienten während der gesamten Therapiedauer, während Einnahmeunterbrechungen und für 7 Tage nach Beendigung der Behandlung Kondome verwenden, wenn ihre Partnerin schwanger oder gebärfähig ist und nicht verhütet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Schwangerschaft

Es ist mit einem teratogenen Effekt von Pomalidomid beim Menschen zu rechnen. Pomalidomid ist während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen kontraindiziert, außer es sind alle Bedingungen für die Schwangerschaftsverhütung erfüllt (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pomalidomid in die Muttermilch übergeht. Bei laktierenden Ratten wurde Pomalidomid nach der Anwendung beim Muttertier in der Milch wiedergefunden. Wegen des Potenzials von Pomalidomid, bei gestillten Säuglingen Nebenwirkungen auszulösen, sollte unter Berücksichtigung der Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter entschieden werden, ob das Stillen oder die Arzneimittelgabe zu unterbrechen ist.

Fertilität

Pomalidomid wirkte sich bei Tieren nachweislich negativ auf die Fertilität aus und erwies sich als teratogen. Pomalidomid ist plazentagängig und wurde nach der Anwendung bei trächtigen Kaninchen im fetalen Blut nachgewiesen. Siehe Abschnitt 5.3.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Imnovid hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In Zusammenhang mit der Anwendung von Pomalidomid wurde über Fatigue, Bewusstseinsstrübung, Verwirrtheit und Schwindel berichtet. Patienten, die betroffen sind, sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Pomalidomid keine Fahrzeuge zu führen, keine Maschinen zu bedienen und keine gefährlichen Tätigkeiten auszuüben.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, darunter Anämie (45,7%), Neutropenie (45,3%) und Thrombozytopenie (27%); allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, darunter Fatigue (28,3%), Pyrexie (21%) und peripheres Ödem (13%) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen, einschließlich Pneumonie (10,7%). Nebenwirkungen wie periphere Neuropathie wurden von 12,3% der Patienten gemeldet und venöse embolische

oder thrombotische Ereignisse (VTE) von 3,3% der Patienten. Die am häufigsten berichteten Grad-3- oder Grad-4-Nebenwirkungen betrafen Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wie Neutropenie (41,7%), Anämie (27%) und Thrombozytopenie (20,7%); Infektionen und parasitäre Erkrankungen, einschließlich Pneumonie (9%) sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort mit Fatigue (4,7%), Pyrexie (3%) und peripherem Ödem (1,3%). Die am häufigsten gemeldete schwerwiegende Nebenwirkung war Pneumonie (9,3%). Weitere schwerwiegende Nebenwirkungen, die gemeldet wurden, waren febrile Neutropenie (4,0%), Neutropenie (2,0%), Thrombozytopenie (1,7%) und VTE (1,7%).

Nebenwirkungen traten tendenziell häufiger in den ersten 2 Behandlungszyklen mit Pomalidomid auf.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

In der randomisierten Studie CC-4047-MM-003 wurden 302 Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom einer Behandlung mit 4 mg Pomalidomid einmal täglich an 21 Tagen eines 28-Tage-Zyklus in Kombination mit der wöchentlichen Gabe von niedrig dosiertem Dexamethason unterzogen.

In der nachfolgenden Tabelle auf Seite 6 sind die Nebenwirkungen, die bei Patienten unter einer Behandlung mit Pomalidomid plus Dexamethason beobachtet wurden, nach Systemorganklassen und Häufigkeit für alle Nebenwirkungen sowie für Grad-3- oder Grad-4-Nebenwirkungen aufgeführt.

Die genannten Häufigkeiten der Nebenwirkungen entsprechen denen, die im Pomalidomid-plus-Dexamethason-Arm der Studie CC-4047-MM-003 (n = 302) und aus den Daten nach Markteinführung gemeldet wurden. Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Systemorganklasse und Häufigkeitsgruppe nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind gemäß den derzeit geltenden Leitlinien definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Teratogenität

Pomalidomid ist strukturverwandt zu Thalidomid. Thalidomid ist eine bekanntermaßen beim Menschen teratogen wirkende Substanz, die schwere, lebensbedrohliche Fehlbildungen verursacht. Pomalidomid hat sich sowohl bei Ratten als auch bei Kaninchen als teratogen erwiesen, wenn es in der Phase der wesentlichen Organogenese gegeben wird (siehe Abschnitt 4.6 und 5.3). Wenn Pomalidomid während der Schwangerschaft eingenommen wird, ist beim Menschen ein teratogener Effekt zu erwarten (siehe Abschnitt 4.4).

Neutropenie und Thrombozytopenie

Neutropenie trat bei 45,3% der Patienten, die mit Pomalidomid plus niedrig dosiertem Dexamethason (Pom + LD-Dex) behandelt wurden, auf und bei 19,5% der Patienten, die mit hochdosiertem Dexamethason (HD-

Dex) behandelt wurden. Eine Grad-3- oder Grad-4-Neutropenie trat bei 41,7% der mit Pom + LD-Dex behandelten Patienten auf, verglichen mit 14,8% der mit HD-Dex behandelten Patienten. Bei den mit Pom + LD-Dex behandelten Patienten war die Neutropenie selten schwerwiegend (2,0% der Patienten), führte nicht zum Abbruch der Behandlung und war bei 21,0% der Patienten mit einer Unterbrechung der Behandlung assoziiert und bei 7,7% der Patienten mit einer Dosisreduktion.

Febrile Neutropenie (FN) hatten 6,7% der mit Pom + LD-Dex behandelten Patienten, während dies bei keinem der mit HD-Dex behandelten Patienten der Fall war. Alle wurden als Grad 3 oder Grad 4 eingestuft. Bei 4,0% der Patienten wurde über eine schwerwiegende febrile Neutropenie berichtet. Die febrile Neutropenie führte bei 3,7% der Patienten zu einer Dosisunterbrechung und bei 1,3% der Patienten zu einer Dosisreduktion. Es kam zu keinem Behandlungsabbruch.

Thrombozytopenie trat bei 27,0% der mit Pom + LD-Dex behandelten Patienten und bei 26,8% der mit HD-Dex behandelten Patienten auf. Bei 20,7% der mit Pom + LD-Dex behandelten Patienten und bei 24,2% der mit HD-Dex behandelten Patienten lag eine Grad-3- oder Grad-4-Thrombozytopenie vor. Bei den mit Pom + LD-Dex behandelten Patienten war die Thrombozytopenie bei 1,7% der Patienten schwerwiegend, führte bei 6,3% der Patienten zu einer Dosisreduktion, bei 8% der Patienten zu einer Dosisunterbrechung und bei 0,7% der Patienten zum Abbruch der Behandlung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Infektion

Infektion war die am häufigsten beobachtete nicht-hämatologische Toxizität. Sie trat bei 55,0% der mit Pom + LD-Dex behandelten Patienten und bei 48,3% der mit HD-Dex behandelten Patienten auf. Ungefähr die Hälfte dieser Infektionen wurden als Grad 3 oder Grad 4 eingestuft; bei 24,0% der mit Pom + LD-Dex und bei 22,8% der mit HD-Dex behandelten Patienten.

Bei den mit Pom + LD-Dex behandelten Patienten waren Pneumonie und Infektionen der oberen Atemwege die am häufigsten gemeldeten Infektionen (bei 10,7% bzw. 9,3% der Patienten). Von den gemeldeten Infektionen waren 24,3% schwerwiegende Infektionen, während tödlich verlaufende Infektionen (Grad 5) bei 2,7% der Patienten auftraten. Bei den mit Pom + LD-Dex behandelten Patienten führten die Infektionen bei 2,0% zum Absetzen der Dosis, bei 14,3% zu einer Unterbrechung der Behandlung und bei 1,3% der Patienten zu einer Dosisreduktion.

Thromboembolische Ereignisse

Bei 3,3% der mit Pom + LD-Dex behandelten Patienten und bei 2,0% der mit HD-Dex behandelten Patienten kam es zu venösen embolischen oder thrombotischen Ereignissen (VTE). Grad-3- oder Grad-4-Reaktionen traten bei 1,3% der mit Pom + LD-Dex behandelten Patienten auf, aber bei keinem mit HD-Dex behandelten Patienten. Bei den mit Pom + LD-Dex behandelten Patienten wurden bei 1,7% schwerwiegende

Systemorganklasse/ Bevorzugte Bezeichnung	Alle Nebenwirkungen/ Häufigkeit	Grad 3/4 Nebenwirkungen/ Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig Pneumonie (bakterielle Infektionen, Virus- und Pilzinfektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen) Häufig Neutropenische Sepsis Bronchopneumonie Bronchitis Atemwegsinfektion Infektion der oberen Atemwege Nasopharyngitis Herpes Zoster Nicht bekannt Hepatitis-B-Reaktivierung	Häufig Neutropenische Sepsis Pneumonie (bakterielle Infektion, Virus- und Pilzinfektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen) Bronchopneumonie Atemwegsinfektion Infektion der oberen Atemwege Gelegentlich Bronchitis Herpes Zoster Nicht bekannt Hepatitis-B-Reaktivierung
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich Basalzellkarzinom der Haut Plattenepithelkarzinom der Haut	Gelegentlich Basalzellkarzinom der Haut Plattenepithelkarzinom der Haut
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Neutropenie Thrombozytopenie Leukopenie Anämie Häufig Febrile Neutropenie Panzytopenie*	Sehr häufig Neutropenie Thrombozytopenie Anämie Häufig Febrile Neutropenie Leukopenie Panzytopenie*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Verminderter Appetit Häufig Hyperkaliämie Hyponatriämie Hyperurikämie* Gelegentlich Tumorlyse-Syndrom*	Häufig Hyperkaliämie Hyponatriämie Hyperurikämie* Gelegentlich Verminderter Appetit Tumorlyse-Syndrom*
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig Verwirrtheit	Häufig Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig Bewusstseinsstrübung Periphere sensorische Neuropathie Schwindel Tremor Intrakranielle Blutung* Gelegentlich Schlaganfall*	Häufig Bewusstseinsstrübung Gelegentlich Periphere sensorische Neuropathie Schwindel Tremor Schlaganfall* Intrakranielle Blutung*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig Vertigo	Häufig Vertigo
Gefäßerkrankungen	Häufig Tiefe Venenthrombose	Gelegentlich Tiefe Venenthrombose
Herzerkrankungen	Häufig Herzinsuffizienz* Vorhofflimmern* Myokardinfarkt*	Häufig Herzinsuffizienz* Vorhofflimmern* Gelegentlich Myokardinfarkt*

VTE gemeldet; es liegen keine Berichte aus klinischen Studien über Reaktionen mit tödlichem Ausgang vor und die VTE führten nicht zum Absetzen der Dosis.

Eine Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure (oder anderen Antikoagulanzen bei Hochrisikopatienten) war für alle Patienten in den klinischen Studien Pflicht. Eine Antikoagulationstherapie wird empfohlen (sofern keine Kontraindikation besteht) (siehe Abschnitt 4.4).

Periphere Neuropathie

Patienten mit fortbestehender peripherer Neuropathie \geq Grad 2 waren aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Periphere Neuropathie, meist Grad 1 oder Grad 2, trat bei 12,3% der mit Pom + LD-Dex und bei 10,7% der mit HD-Dex behandelten Patienten auf. Grad-3- oder Grad-4-Reaktionen traten bei 1,0% der mit Pom + LD-Dex und bei 1,3% der mit HD-Dex behandelten Patienten auf. Bei den mit Pom + LD-Dex behandelten Patienten wurden keine schweren Fälle von peripherer Neuropathie aus klinischen Studien gemeldet und die periphere Neuropathie führte bei 0,3% der Patienten zum Absetzen der Dosis (siehe Abschnitt 4.4).

Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Neuropathie lag bei 2,1 Wochen und reichte von 0,1 bis 48,3 Wochen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten war bei den mit HD-Dex kürzer als bei den mit Pom + LD-Dex behandelten Patienten (1,3 Wochen versus 2,1 Wochen).

Die mediane Zeit bis zur Rückbildung betrug bei den mit Pom + LD-Dex behandelten Patienten 22,4 Wochen und bei den mit HD-Dex behandelten Patienten 13,6 Wochen. Die Untergrenze des 95%-KI betrug bei den mit Pom + LD-Dex behandelten Patienten 5,3 Wochen und bei den mit HD-Dex behandelten Patienten 2,0 Wochen.

Hämorrhagie

In Zusammenhang mit Pomalidomid wurde über hämorrhagische Erkrankungen berichtet, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren wie die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Blutungsneigung erhöhen. Hämorrhagische Ereignisse umfassten Epistaxis, intrakranielle und gastrointestinale Blutungen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Pomalidomid wurde in Dosen von bis zu 50 mg als Einmalgabe an gesunden Pro-

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse/ Bevorzugte Bezeichnung	Alle Nebenwirkungen/ Häufigkeit	Grad 3/4 Nebenwirkungen/ Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig Angioödem* Urtikaria*	Gelegentlich Angioödem* Urtikaria*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Dyspnoe Husten Häufig Lungenembolie Nasenbluten* Interstitielle Lungenerkrankung*	Häufig Dyspnoe Gelegentlich Lungenembolie Husten Nasenbluten* Interstitielle Lungenerkrankung*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Diarrhoe Nausea Obstipation Häufig Erbrechen Gastrointestinale Blutungen	Häufig Diarrhoe Erbrechen Obstipation Gelegentlich Nausea Gastrointestinale Blutungen
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich Hyperbilirubinämie Hepatitis*	Gelegentlich Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig Hautausschlag Pruritus	Häufig Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig Knochenschmerzen Muskelkrämpfe	Häufig Knochenschmerzen Gelegentlich Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig Nierenversagen Harnverhalt	Häufig Nierenversagen Gelegentlich Harnverhalt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig Unterleibsschmerzen	Häufig Unterleibsschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Fatigue Pyrexie Peripheres Ödem	Häufig Fatigue Pyrexie Peripheres Ödem
Untersuchungen	Häufig Erniedrigte Neutrophilenzahl Erniedrigte Leukozytenzahl Erniedrigte Thrombozytenzahl Erhöhte Alaninaminotransferase Erhöhte Harnsäure im Blut*	Häufig Erniedrigte Neutrophilenzahl Erniedrigte Leukozytenzahl Erniedrigte Thrombozytenzahl Erhöhte Alaninaminotransferase Gelegentlich Erhöhte Harnsäure im Blut*

* Identifiziert aus Daten nach Markteinführung; die Häufigkeitsangaben beruhen auf klinischen Studien.

banden und von 10 mg bei einmal täglicher wiederholter Anwendung an Patienten mit multiplem Myelom untersucht, ohne dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit einer Überdosierung auftraten. Pomalidomid wurde durch Hämodialyse eliminiert.

Bei Überdosierung sind unterstützende Maßnahmen angeraten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunmodulierende Mittel. ATC-Code: L04AX06

Wirkmechanismus

Pomalidomid besitzt eine direkt gegen das Myelom gerichtete, tumorizide Wirkung, immunmodulierende Wirkungen und hemmt die durch Stromazellen vermittelte Unterstützung des Tumorzellwachstums beim multiplen Myelom. Insbesondere hemmt Pomalidomid die Proliferation und induziert die Apoptose hämatopoetischer Tumorzellen. Darüber hinaus hemmt Pomalidomid die Proliferation von Lenalidomid-resistenten Zelllinien des multiplen Myeloms und wirkt sowohl in Lenalidomid-sensitiven als auch in Lenalidomid-resistenten Zelllinien synergistisch mit Dexamethason zur Induktion der Tumorzellapoptose. Pomalidomid verstärkt die durch T-Zellen und durch natürliche Killerzellen (NK) vermittelte Immunität und hemmt die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen (wie z. B. TNF- α und IL-6) durch Monozyten. Pomalidomid hemmt außerdem die Angiogenese durch Blockade der Migration und Adhäsion von Endothelzellen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason in einer multizentrischen, randomisierten, Open-Label-Studie der Phase III (CC-4047-MM-003), in der eine Behandlung mit Pomalidomid plus niedrig dosiertem Dexamethason (Pom+LD-Dex) mit hochdosiertem Dexamethason allein (HD-Dex) an vorbehandelten erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom verglichen wurde, die mindestens zwei vorausgegangene Behandlungsregime, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. In die Studie wurden insgesamt 455 Patienten eingeschlossen: 302 in den Pom + LD-Dex-Arm und 153 in den HD-Dex-Arm. Die Mehrheit der Patienten war männlich (59 %) und weißhäutig (79 %). Das mediane Alter der Gesamtpopulation lag bei 64 Jahren (Min.: 35 Jahre, Max.: 87 Jahre).

Die Patienten im Pom + LD-Dex-Arm erhielten 4 mg Pomalidomid oral an den Tagen 1 bis 21 jedes 28-Tage-Zyklus. LD-Dex (40 mg) wurde einmal täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 des 28-Tage-Zyklus gegeben. Im HD-Dex-Arm wurde Dexamethason (40 mg) einmal täglich an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 des 28-Tage-Zyklus gegeben. Patienten > 75 Jahre begannen die Behandlung mit 20 mg Dexamethason. Die

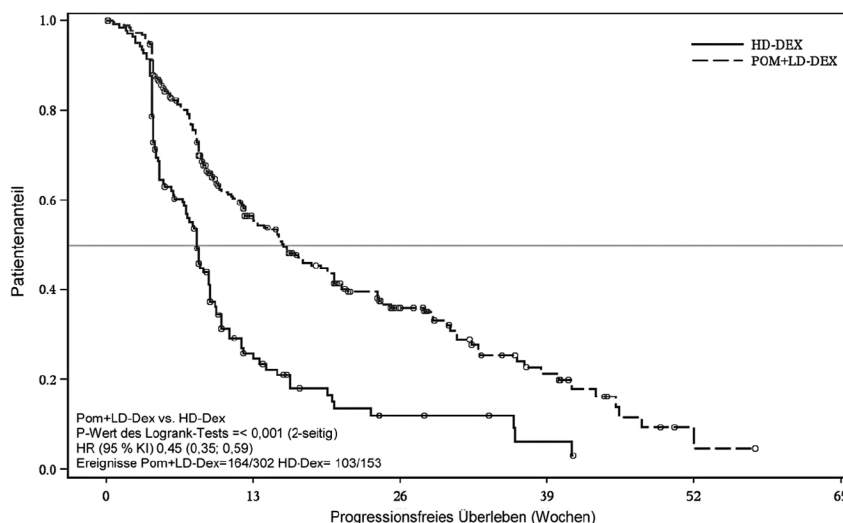
Tabelle 1: Dauer des progressionsfreien Überlebens nach Bewertung durch das IRAC auf der Grundlage der IMWG-Kriterien (stratifizierter Logrank-Test) (ITT-Kollektiv)

	Pom+LD-Dex (N = 302)	HD-Dex (N = 153)
Progressionsfreies Überleben (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Zensiert, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Progredient/verstorben, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Dauer des progressionsfreien Überlebens (Wochen)		
Median ^a	15,7	8,0
Zweiseitiges 95% KI ^b	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Hazard Ratio (Pom+LD-Dex:HD-Dex) 2-seitiges 95%-KI ^c	0,45 [0,35; 0,59]	
Logrank-Test, zweiseitiger P-Wert ^d	< 0,001	

Erklärungen: KI = Konfidenzintervall; IRAC = Independent Review Adjudication Committee; NS = nicht schätzbar.

- ^a Der Medianwert basiert auf einer Kaplan-Meier-Schätzung.
 - ^b 95%-Konfidenzintervall über die Dauer des medianen progressionsfreien Überlebens.
 - ^c Basierend auf dem proportionalen Hazard-Modell nach Cox zum Vergleich der mit den Behandlungsgruppen assoziierten Hazard-Funktionen, stratifiziert nach Alter (≤ 75 vs. > 75), Erkrankungen, Population (refraktär unter Lenalidomid und Bortezomib vs. nicht refraktär unter beiden Arzneimitteln) und Zahl der vorausgegangenen Myelom-Behandlungen ($= 2$ vs. > 2).
 - ^d Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Logrank-Test mit den gleichen Stratifizierungsfaktoren wie das obige Cox-Modell.
- Stichtag: 07. Sep. 2012

Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben basierend auf der IRAC Bewertung des Ansprechens auf die Therapie nach den IMWG Kriterien (stratifizierter Logrank-Test) (ITT-Kollektiv)



Stichtag: 07. Sep. 2012

Behandlung wurde bis zur Progression fortgesetzt.

Der primäre Wirksamkeitseindpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG-Kriterien). Beim ITT-Kollektiv betrug die mediane Dauer des PFS laut der Überprüfung des Independent Review Adjudication Committee (IRAC) basierend auf den IMWG-Kriterien 15,7 Wochen (95% KI: 13,0; 20,1) im Pom + LD-Dex-Arm; die geschätzte 26-wöchige ereignisfreie Überlebensrate betrug 35,99% ($\pm 3,46\%$). Im HD-Dex-Arm betrug die mediane Dauer des PFS 8,0 Wochen (95% KI: 7,0; 9,0) und die geschätzte 26-wöchi-

ge ereignisfreie Überlebensrate 12,15% ($\pm 3,63\%$).

Das progressionsfreie Überleben wurde anhand mehrerer relevanter Subgruppen bewertet: Geschlecht, ethnische Abstammung, ECOG-Leistungsstatus, Stratifizierungsfaktoren (Alter, Erkrankungspopulation, vorausgegangene Myelom-Behandlungen [$2, > 2$]), ausgewählte Parameter von prognostischer Bedeutung (Beta-2-Mikroglobulin-Ausgangsspiegel, Albumin-Ausgangsspiegel, Nierenfunktionsbeeinträchtigung vor der Behandlung und zytogenetisches Risiko) sowie Exposition und Versagen früherer Myelom-Behandlungen. Unabhängig von der ausgewerteten Subgruppe stimmte das PFS

bei beiden Behandlungsgruppen generell mit dem des ITT-Kollektivs überein.

Tabelle 1 fasst das progressionsfreie Überleben für das ITT-Kollektiv zusammen. Die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS des ITT-Kollektivs ist in Abbildung 1 dargestellt.

Das Gesamtüberleben war der wichtigste sekundäre Studienendpunkt. Insgesamt waren 226 (74,8%) der Pom + LD-Dex-Patienten und 95 (62,1%) der HD-Dex-Patienten zum Stichtag der Datenerhebung (07. Sep. 2012) noch am Leben. Die Dauer des medianen Gesamtüberlebens wurde nach den Kaplan-Meier-Projektionen für Pom + LD-Dex noch nicht erreicht, wird aber erwartungsgemäß mindestens 48 Wochen betragen, was der unteren Grenze des 95%-KI entspricht. Die Dauer des medianen Gesamtüberlebens für den HD-Dex-Arm betrug 34 Wochen (95%-KI: 23,4; 39,9). Die ereignisfreie 1-Jahres-Überlebensrate betrug 52,6% ($\pm 5,72\%$) für den Pom + LD-Dex-Arm und 28,4% ($\pm 7,51\%$) für den HD-Dex-Arm. Der Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Das Gesamtüberleben des ITT-Kollektivs ist in Tabelle 2 auf Seite 9 zusammengefasst. Abbildung 2 auf Seite 9 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben des ITT-Kollektivs.

Ausgehend von den Ergebnissen für die Endpunkte PFS und OS empfahl das für diese Studie gebildete DMC (Data Monitoring Committee), die Studie zu beenden und die Patienten des HD-Dex-Arms in den Pom + LD-Dex-Arm zu übernehmen (Cross-Over).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Imnovid eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Indikation multiples Myelom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Pomalidomid erreicht maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) zwischen 2 und 3 Stunden nach Einnahme einer oralen Einzeldosis und wird zu mindestens 73% resorbiert. Die systemische Exposition (AUC) von Pomalidomid nimmt annähernd linear und dosisproportional zu. Nach wiederholter Anwendung weist Pomalidomid in der AUC eine Kumulationsrate von 27 bis 31% auf.

Bei gleichzeitiger Einnahme einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit verlangsamt sich die Resorptionsgeschwindigkeit und die mittlere Plasma- C_{max} nimmt um etwa 27% ab, die Auswirkungen auf das Gesamtausmaß der Resorption sind mit einer 8%-igen Abnahme der mittleren AUC jedoch minimal. Daher kann Pomalidomid unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden.

Verteilung

Pomalidomid besitzt ein mittleres scheinbares Verteilungsvolumen (V_d/F) zwischen

Tabelle 2: Gesamtüberleben: ITT-Kollektiv

	Statistik	Pom+LD-Dex (N = 302)	HD-Dex (N = 153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Zensiert	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Verstorben	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Überlebensdauer (Wochen)	Median ^a	ns	34,0
	Zweiseitiges 95 %-KI ^b	[48,1; ns]	[23,4; 39,9]
Hazard Ratio (Pom+LD-Dex: HD-Dex) [zweiseitiges 95 %-KI ^c]		0,53 [0,37; 0,74]	
Logrank-Test, zweiseitiger P-Wert ^d		< 0,001	

Erklärungen: KI = Konfidenzintervall; ns = nicht schätzbar.

^a Der Medianwert basiert auf einer Kaplan-Meier-Schätzung.

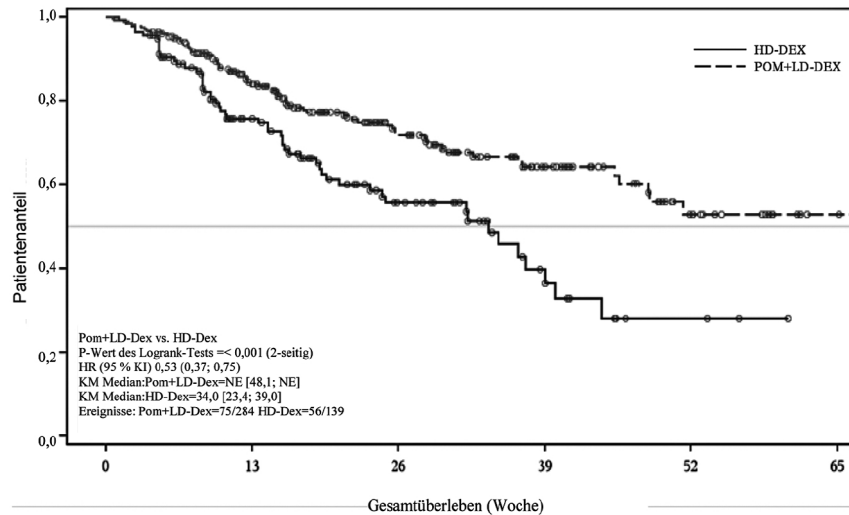
^b 95 %-Konfidenzintervall über die Dauer des medianen Gesamtüberlebens.

^c Basierend auf dem proportionalen Hazardmodell nach Cox zum Vergleich der mit den Behandlungen assoziierten Hazard-Funktionen.

^d Der p-Wert basiert auf einem nicht stratifizierten Logrank-Test.

Stichtag: 07. Sep. 2012

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (ITT-Kollektiv)



Stichtag: 07. Sep. 2012

62 und 138 l im Steady-State. Bei gesunden Probanden verteilt sich Pomalidomid bei einmal täglicher Einnahme von 2 mg über einen Zeitraum von 4 Tagen 4 Stunden nach Anwendung (ungefähre T_{max}) in einer Konzentration von etwa 67 % des Plasmaspiegels in der Samenflüssigkeit gesunder Probanden. *In vitro* werden die Pomalidomid-Enantiomere konzentrationsunabhängig zu 12 % bis 44 % an Proteine im menschlichen Plasma gebunden.

Biotransformation

Pomalidomid ist *in vivo* bei gesunden Probanden, denen eine orale Einzeldosis von [¹⁴C]-Pomalidomid (2 mg) gegeben wurde, im zirkulierenden Blut die Hauptkomponente (etwa 70 % der Plasmaradioaktivität). Es fanden sich keine Metaboliten, die > 10 % in Bezug auf die Mutter- oder Gesamtradioaktivität im Plasma ausmachten.

Die wichtigsten Stoffwechselwege der ausgeschiedenen Radioaktivität sind Hydroxylierung mit anschließender Glukuronidierung oder Hydrolyse. *In vitro* wurden CYP1A2

und CYP3A4 als die an der CYP-vermittelten Hydroxylierung von Pomalidomid primär beteiligten Enzyme identifiziert, mit zusätzlichen geringfügigen Beiträgen von CYP2C19 und CYP2D6. Pomalidomid ist *in vitro* außerdem ein Substrat von P-Glycoprotein. Die gleichzeitige Anwendung von Pomalidomid mit dem starken CYP3A4/5 und P-gp-Inhibitor Ketoconazol oder dem starken CYP3A4/5-Induktor Carbamazepin hatte keine klinisch relevante Wirkung auf die Pomalidomid-Exposition. Die gleichzeitige Anwendung des starken CYP1A2-Inhibitors Fluvoxamin mit Pomalidomid in Gegenwart von Ketoconazol erhöhte die durchschnittliche Exposition gegenüber Pomalidomid um 107 % bei einem 90 %-Konfidenzintervall [91 % bis 124 %] verglichen mit Pomalidomid plus Ketoconazol. In einer zweiten Studie zur Evaluierung des Beitrags eines CYP1A2-Inhibitors allein zu Stoffwechselveränderungen, erhöhte die gleichzeitige Anwendung von Fluvoxamin allein mit Pomalidomid die durchschnittliche Exposition gegenüber Pomalidomid um 125 %

bei einem 90 %-Konfidenzintervall [98 % bis 157 %] verglichen mit der alleinigen Anwendung von Pomalidomid. Wenn starke CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Ciprofloxacin, Enoxacin und Fluvoxamin) gleichzeitig mit Pomalidomid angewendet werden, ist die Pomalidomid-Dosis um 50 % zu reduzieren. Die Anwendung von Pomalidomid bei Rauchern hatte keinen klinisch relevanten Effekt auf die Pomalidomid-Exposition verglichen mit der Pomalidomid-Exposition bei Nichtrauchern, obwohl bekannt ist, dass Tabakrauchen die CYP1A2-Isoform induziert.

Nach *In vitro*-Daten ist Pomalidomid kein Inhibitor oder Induktor von Cytochrom-P-450-Isoenzymen und kein Inhibitor von anderen untersuchten Transportern. Es sind keine klinisch relevanten Arzneimittel-Interaktionen zu erwarten, wenn Pomalidomid gleichzeitig mit Substraten dieser Stoffwechselwege angewendet wird.

Elimination

Pomalidomid wird bei gesunden Probanden mit einer medianen Plasma-Halbwertszeit von etwa 9,5 Stunden und bei Patienten mit multiplem Myelom mit einer medianen Plasma-Halbwertszeit von etwa 7,5 Stunden eliminiert. Pomalidomid weist eine mittlere Gesamtkörper-Clearance (CL/F) von 7–10 l/h auf.

Nach oraler Einmalgabe von [¹⁴C]-Pomalidomid (2 mg) an gesunde Probanden wurden etwa 73 % der radioaktiven Dosis über den Urin und 15 % über die Fäzes eliminiert, wobei etwa 2 % bzw. 8 % des mit der Dosis verabreichten radioaktiven Kohlenstoffisotops im Urin bzw. in den Fäzes als Pomalidomid ausgeschieden wurden.

Pomalidomid wird vor der Ausscheidung umfangreich metabolisiert, wobei die gebildeten Metaboliten primär im Urin ausgeschieden werden. Die 3 Hauptmetaboliten im Urin (gebildet durch Hydrolyse oder Hydroxylierung mit anschließender Glukuronidierung) machen etwa 23 %, 17 % bzw. 12 % der im Urin wiedergefundenen Dosis aus.

CYP-abhängige Metaboliten machen etwa 43 % der ausgeschiedenen Gesamtradioaktivität aus, während CYP-unabhängig durch Hydrolyse gebildete Metaboliten 25 % und die Ausscheidung von unverändertem Pomalidomid 10 % (2 % im Urin und 8 % in den Fäzes) ausmachten.

Populationspharmakokinetik

Eine populationspharmakokinetische Analyse mit einem Zwei-Kompartiment-Modell zeigte, dass gesunde Probanden und MM-Patienten eine vergleichbare scheinbare Clearance (CL/F) und ein vergleichbares scheinbares zentrales Verteilungsvolumen (V_2/F) hatten. In peripheren Geweben wurde Pomalidomid vorzugsweise von Tumoren aufgenommen, wobei die scheinbare periphere Distributionsclearance (Q/F) und das scheinbare periphere Distributionsvolumen (V_3/F) um das 3,7-fache bzw. um das 8-fache höher waren als bei gesunden Probanden.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Pomalidomid bei pädiatrischen oder jugendlichen Patienten (< 18 Jahre) vor.

Ältere Patienten

In populationspharmakokinetischen Analysen wurde bei gesunden Probanden und Patienten mit multiplen Myelom kein signifikanter Einfluss des Alters (19 bis 83 Jahre) auf die orale Clearance von Pomalidomid beobachtet. In klinischen Studien war bei älteren Patienten (> 65 Jahre), die mit Pomalidomid behandelt wurden, keine Dosisanpassung erforderlich; siehe Abschnitt 4.2.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Populationspharmakokinetische Analysen zeigten, dass die pharmakokinetischen Parameter von Pomalidomid bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (definiert durch die Creatinin-Clearance oder die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl \geq 60 ml/min) nicht auffällig beeinträchtigt waren. Die mittlere normalisierte AUC der Pomalidomid-Exposition betrug 98,2% bei einem Konfidenzintervall von 90% [77,4% bis 120,6%] bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR \geq 30 bis \leq 45 ml/min/1,73 m²) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die mittlere normalisierte AUC der Exposition gegenüber Pomalidomid betrug 100,2% bei einem Konfidenzintervall von 90% [79,7% bis 127,0%] bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, die nicht dialysepflichtig waren (CrCl < 30 oder eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die mittlere normalisierte AUC der Pomalidomid-Exposition stieg um 35,8% mit einem KI von 90% [7,5% bis 70,0%] bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, die dialysepflichtig waren (CrCl < 30 ml/min und dialysepflichtig) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die mittleren Veränderungen der Exposition gegenüber Pomalidomid in jeder dieser Gruppen mit eingeschränkter Nierenfunktion erreichen jedoch keine Größenordnung, die Dosisanpassungen erfordern.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die pharmakokinetischen Parameter waren bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (gemäß Child-Pugh-Kriterien) mäßig verändert verglichen mit gesunden Probanden. Die durchschnittliche Exposition gegenüber Pomalidomid war bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion verglichen mit gesunden Probanden um 51% erhöht bei einem 90%-Konfidenzintervall [9% bis 110%]. Die durchschnittliche Exposition gegenüber Pomalidomid war bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion verglichen mit gesunden Probanden um 58% erhöht bei einem 90%-Konfidenzintervall [13% bis 119%]. Die durchschnittliche Exposition gegenüber Pomalidomid war bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion verglichen mit gesunden Probanden um 72% erhöht bei einem 90%-Konfidenzintervall [24% bis 138%]. Die durchschnittliche Zunahme der Exposition gegenüber Pomalidomid in jeder dieser Patientengruppen liegt nicht in einer Größenordnung, die eine Anpassung des Anwendungs- oder Dosisschemas erfordern (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur SicherheitStudien zur Toxizität nach Mehrfachgabe

Bei Ratten war Pomalidomid bei chronischer Anwendung in Dosen von 50, 250 und 1000 mg/kg/Tag über einen Zeitraum von 6 Monaten gut verträglich. Nach Dosen von bis zu 1000 mg/kg/Tag (der 175-fachen Exposition verglichen mit der im klinischen Bereich angewendeten 4-mg-Dosis) wurden keine unerwünschten Befunde vermerkt.

An Affen wurde Pomalidomid im Rahmen von Studien mit Mehrfachgabe von bis zu 9 Monaten Dauer bewertet. In diesen Studien zeigten die Affen eine größere Sensibilität gegenüber den Wirkungen von Pomalidomid als Ratten. Die bei den Affen beobachteten primären toxischen Wirkungen betrafen das hämatopoetische/lymphoretikuläre System. In einer 9-monatigen Studie an Affen mit Dosen von 0,05; 0,1 und 1 mg/kg/Tag wurde nach der Dosis von 1 mg/kg/Tag eine Morbidität bei 6 Tieren festgestellt, die frühzeitig getötet wurden; dies wurde auf immunsupprimierende Wirkungen (Staphylokokken-Infektion, Abnahme der Lymphozyten im peripheren Blut, chronische Dickdarmentzündung, histologische lymphoide Depletion und Hypozellularität des Knochenmarks) nach hohen Dosen Pomalidomid zurückgeführt (bei 15-facher Exposition im Vergleich zu der im klinischen Bereich angewendeten 4-mg-Dosis). Diese immunsupprimierenden Wirkungen führten zu einer frühzeitigen Tötung von 4 Affen aufgrund eines schlechten Gesundheitszustandes (wässriger Stuhl, Appetitlosigkeit, verminderte Futtermittelaufnahme und Gewichtsverlust). Die histopathologische Beurteilung dieser Tiere zeigte eine chronische Dickdarmentzündung sowie eine villöse Atrophie im Dünndarm. Bei 4 Affen wurde eine Staphylokokkeninfektion festgestellt; 3 dieser Tiere sprachen auf eine Antibiotikabehandlung an, 1 Tier verstarb ohne Behandlung. Darüber hinaus wurde bei einem Affen eine akute myelogene Leukämie festgestellt, die zur Tötung des Tieres führte. Die klinischen Beobachtungen und die klinische Pathologie und/oder die Knochenmarkveränderungen, die bei diesem Tier beobachtet wurden, stimmten mit einer Immunsuppression überein. Eine minimale oder leichte Gallengangsproliferation mit entsprechenden ALP- und GGT-Anstiegen wurden nach einer Dosis von 1 mg/kg/Tag ebenfalls beobachtet. Die Auswertung von Tieren, die sich wieder erholten, zeigte, dass alle behandlungsbezogenen Befunde nach 8 Wochen ohne Behandlung reversibel waren, mit Ausnahme der bei einem Tier in der Gruppe mit 1 mg/kg/Tag beobachteten intrahepatischen Gallengangsproliferation. Das NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) lag bei 0,1 mg/kg/Tag (das 0,5-Fache der klinischen Dosis von 4 mg).

Genotoxizität/Karzinogenität

Pomalidomid war in Mutationsassays an Bakterien- und Säugerzellen nicht mutagen und induzierte in humanen peripheren Blutlymphozyten keine Chromosomenaberrationen und in polychromatischen Erythrozyten im Knochenmark von Ratten, denen Dosen bis zu 2000 mg/kg/Tag gegeben

wurden, keine Mikrokernbildung. Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

Fertilität und frühembryonale Entwicklung

In einer Studie an Ratten zur Fertilität und frühembryonalen Entwicklung wurde Pomalidomid männlichen und weiblichen Tieren in Dosierungen von 25, 250 und 1000 mg/kg/Tag gegeben. Die Uterusuntersuchung am 13. Trächtigkeitstag ergab für alle Dosisstufen eine Abnahme der mittleren Anzahl überlebensfähiger Embryonen sowie vermehrte Postimplantationsverluste. Daher lag das NOAEL für diese beobachteten Effekte bei < 25 mg/kg/Tag (AUC_{24h} = 39.960 ng·h/ml (Nanogramm·Stunde/Milliliter) für die niedrigste getestete Dosis; 99-fach höhere Exposition bei der niedrigsten getesteten Dosis im Verhältnis zu einer 4-mg-Dosis). Wenn behandelte Männchen in dieser Studie mit unbehandelten Weibchen gepaart wurden, waren alle uterinen Parameter mit den Kontrollen vergleichbar. Auf der Grundlage dieser Resultate wurden die beobachteten Effekte der Behandlung der weiblichen Tiere zugeschrieben.

Embryo-fetale Entwicklung

Pomalidomid hat sich sowohl bei Ratten als auch bei Kaninchen als teratogen erwiesen, wenn es in der Phase der wesentlichen Organogenese gegeben wird. In der Studie zur embryo-fetalen Teratogenität bei Ratten wurden auf allen Dosisstufen (25, 250 und 1000 mg/kg/Tag) Missbildungen oder Fehlen der Harnblase, Fehlen der Schilddrüse sowie Fusion und Fehlausrichtung lumbaler und thorakaler Wirbelelemente (Wirbelkörper- und/oder Neuralbögen) beobachtet.

In dieser Studie wurde keine maternale Toxizität beobachtet. Daher betrug das maternale NOAEL 1000 mg/kg/Tag und das NOAEL für Teratogenität < 25 mg/kg/Tag (AUC_{24h} = 34.340 ng·h/ml am 17. Trächtigkeitstag für die niedrigste getestete Dosis; 85-fach höhere Exposition bei der niedrigsten getesteten Dosis im Verhältnis zur klinischen Dosis von 4 mg). Bei Kaninchen rief Pomalidomid in Dosierungen von 10 bis 250 mg/kg embryo-fetale Entwicklungsmisbildungen hervor. Bei allen Dosen wurden vermehrt Herzanomalien beobachtet, wobei die Zunahme bei 250 mg/kg/Tag signifikant war. Bei 100 und 250 mg/kg/Tag fanden sich geringfügige Zunahmen der Postimplantationsverluste und geringfügige Abnahmen der fetalen Geburtsgewichte. Bei 250 mg/kg/Tag umfassten die fetalen Missbildungen Gliedmaßenanomalien (geknickte und/oder rotierte Vorder- und/oder Hinterläufe, loser oder fehlender Digitus) und damit assoziierte Skelettfehlbildungen (nicht ossifiziertes Os metacarpale, Fehlausrichtung von Phalanx und Os metacarpale, fehlender Digitus, nicht ossifizierte Phalanx und kurze nicht ossifizierte oder geknickte Tibia); mäßiggradige Dilatation des Lateralventrikels des Gehirns; Lageanomalie der A. subclavia dextra; fehlender Lungenmittellappen; tief liegende Niere; veränderte Lebermorphologie; unvollständig oder nicht ossifiziertes Becken; erhöhter Durchschnittswert überzähliger thorakaler Rippen und verminderter Durchschnittswert ossifizierter Ossa tarsalia. Eine geringfügige Verminderung der Körpergewichtszunahme der Muttertiere, eine signifikante Reduktion der Tri-

glyzeride und eine signifikante Abnahme der absoluten und relativen Milzgewichte wurden bei 100 und 250 mg/kg/Tag beobachtet. Das maternale NOAEL betrug 10 mg/kg/Tag, das NOAEL für die Entwicklung war < 10 mg/kg/Tag ($AUC_{24h} = 418 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ am 19. Trächtigkeitstag für die niedrigste getestete Dosis; 1-fache klinische Exposition bei der Dosis 4 mg).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Mannitol

Vorverkleisterte Stärke

Natriumstearyl fumarat

Kapselhülle:

Die Hülle der 1-mg-Kapsel enthält Gelatine, Titandioxid (E 171), Indigocarmin (E 132) und Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H_2O (E 172) und weiße und schwarze Farbe.

Die Hülle der 2-mg-Kapsel enthält Gelatine, Titandioxid (E 171), Indigocarmin (E 132) und gelbes Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H_2O (E 172), Erythrosin (E 127) und weiße Farbe.

Die Hülle der 3-mg-Kapsel enthält Gelatine, Titandioxid (E 171), Indigocarmin (E 132) und gelbes Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H_2O (E 172) und weiße Farbe.

Die Hülle der 4-mg-Kapsel enthält Gelatine, Titandioxid (E 171), Indigocarmin (E 132), Brillantblau FCF (E 133) und weiße Farbe.

Druckfarbe:

Die Hülle der 1-mg-Kapsel enthält: weiße Farbe – Schellack, Titandioxid (E 171), Simeticon, Propylenglycol (E 1520) und Ammoniak-Lösung (E 527); schwarze Farbe – Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Propylenglycol (E 1520) und Ammoniak-Lösung (E 527).

Die Hülle der 2-mg-Kapsel enthält: weiße Farbe – Schellack, Titandioxid (E 171), Simeticon, Propylenglycol (E 1520) und Ammoniak-Lösung (E 527).

Die Hülle der 3-mg-Kapsel enthält: weiße Farbe – Schellack, Titandioxid (E 171), Simeticon, Propylenglycol (E 1520) und Ammoniak-Lösung (E 527).

Die Hülle der 4-mg-Kapsel enthält: weiße Farbe – Schellack, Titandioxid (E 171), Simeticon, Propylenglycol (E 1520) und Ammoniak-Lösung (E 527).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Kapseln sind in Polyvinylchlorid (PVC)/Polychlorotrifluoroethylen (PCTFE)-Blisters-

packungen mit Durchdrück-Aluminiumfolie verpackt.

Packungsgröße: 21 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Kapseln dürfen nicht geöffnet oder zerkleinert werden. Wenn das Pomalidomid-Pulver mit der Haut in Berührung kommt, ist die betroffene Hautstelle sofort gründlich mit Seife und Wasser zu reinigen. Bei Kontakt von Pomalidomid mit Schleimhäuten sind diese sofort gründlich mit Wasser zu spülen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Nicht verbrauchtes Arzneimittel ist am Ende der Behandlung an den Apotheker zurückzugeben.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/850/001
EU/1/13/850/002
EU/1/13/850/003
EU/1/13/850/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
05. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

September 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt