

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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 1 mg Hartkapseln
Imnovid 2 mg Hartkapseln
Imnovid 3 mg Hartkapseln
Imnovid 4 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Imnovid 1 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 1 mg Pomalidomid.

Imnovid 2 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 2 mg Pomalidomid.

Imnovid 3 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 3 mg Pomalidomid.

Imnovid 4 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 4 mg Pomalidomid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Imnovid 1 mg Hartkapseln

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

Imnovid 2 mg Hartkapseln

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

Imnovid 3 mg Hartkapseln

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

Imnovid 4 mg Hartkapseln

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

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 beträgt 4 mg Pomalidomid 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.

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 nachfolgende Tabelle enthält Anweisungen für Dosisunterbrechungen und -reduktionen von Pomalidomid in Zusammenhang mit dem Auftreten hämatologischer Nebenwirkungen:

- *Anweisungen für Pomalidomid-Dosisanpassungen*

Toxizität	Dosisanpassung
<u>Neutropenie</u> <ul style="list-style-type: none">• ANC* < 0,5 x 10⁹/l oder febrile Neutropenie (Fieber ≥ 38,5 °C und ANC < 1 x 10⁹/l)	Unterbrechung der Pomalidomid-Behandlung, gefolgt von wöchentlichen Kontrollen des großen Blutbildes.
<ul style="list-style-type: none">• ANC-Wiederanstieg auf ≥ 1 x 10⁹/l	Wiederaufnahme der Pomalidomid-Behandlung mit 3 mg täglich
<ul style="list-style-type: none">• Bei jedem danach auftretenden Absinken auf < 0,5 x 10⁹/l	Unterbrechung der Pomalidomid-Behandlung
<ul style="list-style-type: none">• ANC-Wiederanstieg auf ≥ 1 x 10⁹/l	Wiederaufnahme der Pomalidomid-Behandlung mit einer um 1 mg niedrigeren Dosis als zuvor
<u>Thrombozytopenie</u> <ul style="list-style-type: none">• Thrombozytenzahl < 25 x 10⁹/l	Unterbrechung der Pomalidomid-Behandlung, gefolgt von wöchentlichen Kontrollen des großen Blutbildes
<ul style="list-style-type: none">• Wiederanstieg der Thrombozytenzahl auf ≥ 50 x 10⁹/l	Wiederaufnahme der Pomalidomid-Behandlung mit 3 mg täglich
<ul style="list-style-type: none">• Bei jedem danach auftretenden Absinken auf < 25 x 10⁹/l	Unterbrechung der Pomalidomid-Behandlung
<ul style="list-style-type: none">• Wiederanstieg der Thrombozytenzahl auf ≥ 50 x 10⁹/l	Wiederaufnahme der Pomalidomid-Behandlung mit einer um 1 mg niedrigeren Dosis als zuvor

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

Damit ein neuer Pomalidomid-Behandlungszyklus begonnen werden kann, muss die Neutrophilenzahl bei $\geq 1 \times 10^9/l$ und die Thrombozytenzahl bei $\geq 50 \times 10^9/l$ 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 abubrechen und nach Abklingen der Nebenwirkung auf \leq 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-Hautausschlag sollte eine Unterbrechung oder ein Absetzen von Pomalidomid erwogen werden. Bei Angioödem, Grad-4-Hautausschlag, exfoliativem oder bullösem Hautausschlag, bei Verdacht auf das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), eine toxische epidermale Nekrolyse (TEN) oder eine Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) 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.

- *Anweisungen für Dexamethason-Dosisanpassungen*

Toxizität	Dosisanpassung
Dyspepsie = Grad 1-2	Beibehaltung der Dosis und Behandlung mit Histamin (H ₂)-Blockern oder Ähnlichem.
Dyspepsie \geq Grad 3	Dosisreduktion um eine Stufe bei Fortbestehen der Symptome. Behandlungsunterbrechung bis zur Kontrolle der Symptome. Zusätzliche Anwendung von H ₂ -Blockern oder Ähnlichem und Dosisreduktion um eine Stufe bei Wiederaufnahme der Behandlung.
Ödem \geq Grad 3	Diuretikagabe nach Bedarf und Dosisreduktion um eine Stufe.
Verwirrtheit oder Veränderung der Stimmungslage \geq Grad 2	Behandlungsunterbrechung bis zum Rückgang der Symptome. Dosisreduktion um eine Stufe bei Wiederaufnahme der Behandlung.
Muskelschwäche \geq Grad 2	Behandlungsunterbrechung bis zu einer Muskelschwäche \leq Grad 1. Dosisreduktion um eine Stufe bei Wiederaufnahme der Behandlung.
Hyperglykämie \geq 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 Nebenwirkungen \geq Grad 3	Absetzen der Dexamethason-Behandlung bis zum Rückgang der Nebenwirkung auf \leq Grad 2. Dosisreduktion um eine Stufe bei Wiederaufnahme der Behandlung.

Dexamethason-Dosisreduktionsstufen:

Dosisreduktionsstufen (\leq 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.

Besondere Patientengruppen

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 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.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Imnovid-Hartkapseln sollten jeden Tag etwa zur gleichen Zeit oral eingenommen werden. Die Kapseln dürfen nicht geöffnet, zerbrochen oder zerkaut werden (siehe Abschnitt 6.6). Die Kapseln sollten im Ganzen vorzugsweise mit Wasser, unabhängig von einer Mahlzeit, geschluckt werden. Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis Pomalidomid 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 (Amenorrhoe nach einer Tumortherapie oder während der Stillzeit schließt Gebärfähigkeit nicht aus)
- Vorzeitige Ovarialinsuffizienz, bestätigt durch einen Facharzt für Gynäkologie
- Frühere bilaterale Salpingo-Oophorektomie oder Hysterektomie
- XY-Genotyp, Turner-Syndrom, Uterusagenesie

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 Behandlung in der Samenflüssigkeit auftritt. Als Vorsichtsmaßnahme und unter Berücksichtigung besonderer Patientengruppen mit potenziell verlängerter Eliminationszeit, wie z. B. bei eingeschränkter Leberfunktion, 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 gesamten Dauer der Behandlung, während Einnahmeunterbrechungen und für 7 Tage nach einer Einnahmeunterbrechung und/oder Beendigung der Behandlung erforderlich ist, wenn er mit einer schwangeren oder gebärfähigen Frau sexuell verkehrt, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung anwendet. Auch Männer mit einer Vasektomie sollen 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 Sperma 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 Teratologie 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 Enthaltensamkeit 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 Intrauterinpressar
- Depot-Medroxyprogesteronacetat
- Sterilisation (Tubenligatur)
- Geschlechtsverkehr ausschließlich mit einem vasktomierten 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 Intrauterinpressare sind zum Zeitpunkt der Insertion mit einem erhöhten Risiko für Infektionen sowie mit unregelmäßigen vaginalen Blutungen assoziiert. Besonders bei Patientinnen mit Neutropenie sollte eine Antibiotika-Prophylaxe in Betracht gezogen werden.

Kupfer-freisetzende Intrauterinpressare 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 Enthaltensamkeit praktizieren. 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 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.

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, 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 kongestive 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

Bei Patienten mit einer hohen Tumorlast 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 und schwere Hautreaktionen

Es wurde über Angioödeme und schwere Hautreaktionen, darunter SJS, TEN und DRESS, bei Anwendung von Pomalidomid berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten von Ihrem Arzt über die Anzeichen und Symptome dieser Reaktionen aufgeklärt und dazu aufgefordert werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn sie solche Symptome entwickeln. Bei exfoliativen oder bullösen Hautausschlägen oder Verdacht auf SJS, TEN oder DRESS muss Pomalidomid abgesetzt und darf nach einem Absetzen wegen dieser Reaktionen nicht erneut angewendet werden. 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 Auftreten eines Angioödems 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 ausschließen 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 Bilirubinspiegel 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.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss von Pomalidomid 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 Pomalidomid

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 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 gefunden. Wegen des Potenzials von Pomalidomid, bei gestillten Säuglingen Nebenwirkungen auszulösen, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Pomalidomid zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

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

Pomalidomid 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, Bewusstseinstörung, 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 Auflistung der Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen, die bei Patienten unter einer Behandlung mit Pomalidomid plus Dexamethason beobachtet wurden, nach Systemorganklassen und Häufigkeit für alle Nebenwirkungen (NW) 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabelle 1. Beobachtete Nebenwirkungen bei mit Pomalidomid plus Dexamethason behandelten Patienten

Systemorganklasse / Bevorzugte Bezeichnung	Alle NW / Häufigkeit	Grad 3 / 4 NW / Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<p><u>Sehr häufig</u> Pneumonie (bakterielle Infektionen, Virus- und Pilzinfektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen)</p> <p><u>Häufig</u> Neutropenische Sepsis, Bronchopneumonie, Bronchitis, Atemwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Herpes Zoster</p> <p><u>Nicht bekannt</u> Hepatitis-B-Reaktivierung</p>	<p><u>Häufig</u> Neutropenische Sepsis, Pneumonie (bakterielle Infektion, Virus- und Pilzinfektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen), Bronchopneumonie, Atemwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege</p> <p><u>Gelegentlich</u> Bronchitis, Herpes Zoster</p> <p><u>Nicht bekannt</u> Hepatitis-B-Reaktivierung</p>

Systemorganklasse / Bevorzugte Bezeichnung	Alle NW / Häufigkeit	Grad 3 / 4 NW / Häufigkeit
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	<u>Gelegentlich</u> Basalzellkarzinom der Haut, Platteneithelkarzinom der Haut	<u>Gelegentlich</u> Basalzellkarzinom der Haut, Platteneithelkarzinom der Haut
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<u>Sehr häufig</u> Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie <u>Häufig</u> Febrile Neutropenie, Panzytopenie*	<u>Sehr häufig</u> Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie <u>Häufig</u> Febrile Neutropenie, Leukopenie, Panzytopenie*
Erkrankungen des Immunsystems	<u>Häufig</u> Angioödem*, Urtikaria*	<u>Gelegentlich</u> Angioödem*, Urtikaria*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<u>Sehr häufig</u> Verminderter Appetit <u>Häufig</u> Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Hyperurikämie* <u>Gelegentlich</u> Tumorlyse-Syndrom*	<u>Häufig</u> Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Hyperurikämie* <u>Gelegentlich</u> Verminderter Appetit, Tumorlyse-Syndrom*
Psychiatrische Erkrankungen	<u>Häufig</u> Verwirrtheit	<u>Häufig</u> Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	<u>Häufig</u> Bewusstseinstörung, periphere sensorische Neuropathie, Schwindel, Tremor, intrakranielle Blutung* <u>Gelegentlich</u> Schlaganfall*	<u>Häufig</u> Bewusstseinstörung <u>Gelegentlich</u> Periphere sensorische Neuropathie, Schwindel, Tremor, Schlaganfall*, intrakranielle Blutung*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<u>Häufig</u> Vertigo	<u>Häufig</u> Vertigo
Herzerkrankungen	<u>Häufig</u> Herzinsuffizienz*, Vorhofflimmern*, Myokardinfarkt*	<u>Häufig</u> Herzinsuffizienz*, Vorhofflimmern* <u>Gelegentlich</u> Myokardinfarkt*
Gefäßerkrankungen	<u>Häufig</u> Tiefe Venenthrombose	<u>Gelegentlich</u> Tiefe Venenthrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<u>Sehr häufig</u> Dyspnoe, Husten <u>Häufig</u> Lungenembolie, Nasenbluten*, interstitielle Lungenerkrankung*	<u>Häufig</u> Dyspnoe <u>Gelegentlich</u> Lungenembolie, Husten, Nasenbluten*, interstitielle Lungenerkrankung*

Systemorganklasse / Bevorzugte Bezeichnung	Alle NW / Häufigkeit	Grad 3 / 4 NW / Häufigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Sehr häufig</u> Diarrhoe, Nausea, Obstipation <u>Häufig</u> Erbrechen, gastrointestinale Blutungen	<u>Häufig</u> Diarrhoe, Erbrechen, Obstipation <u>Gelegentlich</u> Nausea, gastrointestinale Blutungen
Leber- und Gallenerkrankungen	<u>Gelegentlich</u> Hyperbilirubinämie, Hepatitis*	<u>Gelegentlich</u> Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<u>Häufig</u> Hautausschlag, Pruritus <u>Nicht bekannt</u> Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen* Toxische epidermale Nekrolyse* Stevens-Johnson-Syndrom*	<u>Häufig</u> Hautausschlag <u>Nicht bekannt</u> Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen* Toxische epidermale Nekrolyse* Stevens-Johnson-Syndrom*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	<u>Sehr häufig</u> Knochenschmerzen, Muskelkrämpfe	<u>Häufig</u> Knochenschmerzen <u>Gelegentlich</u> Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<u>Häufig</u> Nierenversagen, Harnverhalt	<u>Häufig</u> Nierenversagen <u>Gelegentlich</u> Harnverhalt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<u>Häufig</u> Unterleibsschmerzen	<u>Häufig</u> Unterleibsschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<u>Sehr häufig</u> Fatigue, Pyrexie, peripheres Ödem	<u>Häufig</u> Fatigue, Pyrexie, peripheres Ödem
Untersuchungen	<u>Häufig</u> Erniedrigte Neutrophilenzahl, erniedrigte Leukozytenzahl, erniedrigte Thrombozytenzahl, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Harnsäure im Blut*	<u>Häufig</u> Erniedrigte Neutrophilenzahl, erniedrigte Leukozytenzahl, erniedrigte Thrombozytenzahl, erhöhte Alaninaminotransferase <u>Gelegentlich</u> Erhöhte Harnsäure im Blut*

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

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 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.

Allergische Reaktionen und schwere Hautreaktionen

Es wurde über Angioödeme und schwere Hautreaktionen, darunter SJS, TEN und DRESS, bei Anwendung von Pomalidomid berichtet. Patienten mit anamnestisch bekanntem schwerem Hautausschlag in Zusammenhang mit einer Lenalidomid- oder Thalidomid-Behandlung sollten nicht mit Pomalidomid behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 über [das in Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Pomalidomid wurde in Dosen von bis zu 50 mg als Einmalgabe an gesunden Probanden und von 10 mg bei einmal täglich wiederholter Anwendung an Patienten mit multiplem Myelom untersucht, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Überdosierung auftraten. In Studien zeigte sich, dass Pomalidomid durch Hämodialyse eliminiert wurde.

Bei Überdosierung sind unterstützende Maßnahmen angeraten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Andere Immunsuppressiva, 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 multiplem 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 Behandlung wurde bis zur Progression fortgesetzt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG-Kriterien). Beim Intention-to-treat (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-wöchige ereignisfreie Überlebensrate 12,15 % (\pm 3,63 %).

Das PFS 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 2 fasst das PFS für das ITT-Kollektiv zusammen. Die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS des ITT-Kollektivs ist in Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 2. 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)
Proredient/verstorben, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)

	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
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.

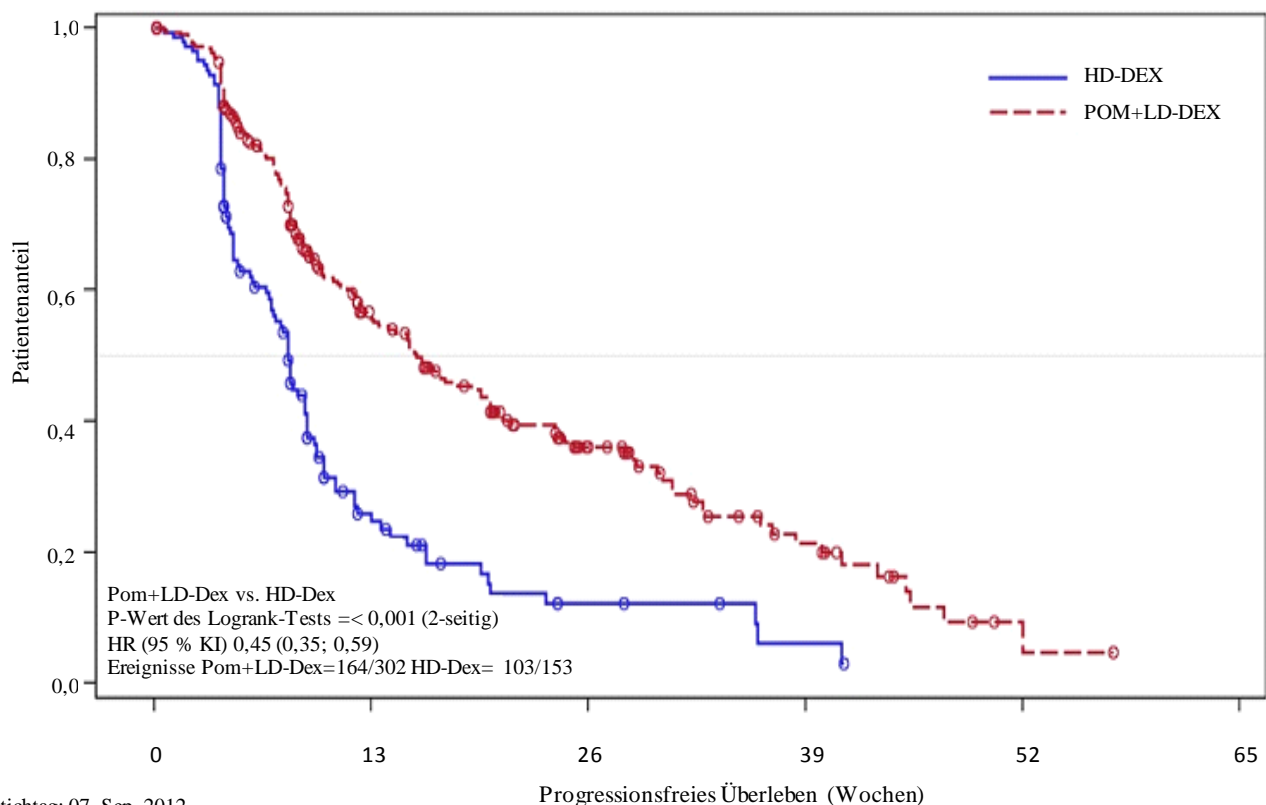
^b 95 %-Konfidenzintervall über die Dauer des medianen progressionsfreien Überlebens.

^c Basierend auf dem proportionalen Hazard-Modell nach Cox zum Vergleich der mit den Behandlungsgruppen assoziierten Hazard-Funktionen, stratifiziert nach Alter (≤ 75 vs. > 75), Erkrankungsstatus der Population (refraktär unter Lenalidomid und Bortezomib vs. nicht refraktär unter beiden Wirkstoffen) 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

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 3 zusammengefasst. Abbildung 2 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).

Tabelle 3. 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.

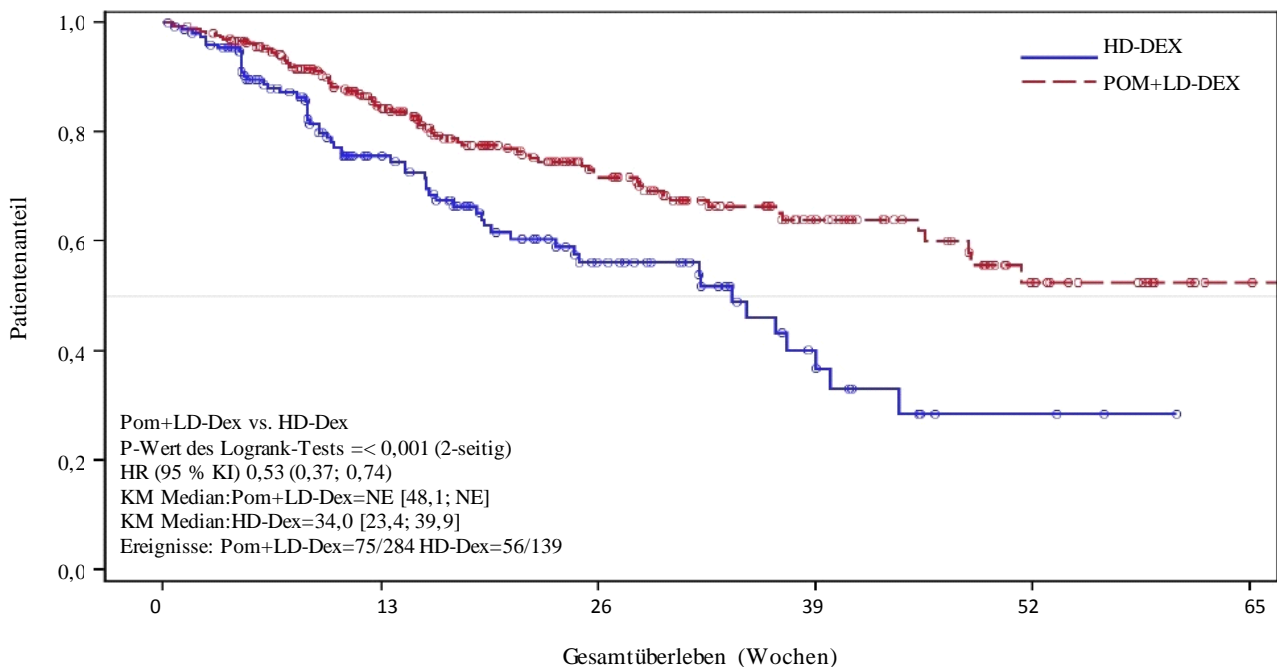
^b 95 %-Konfidenzintervall über die Dauer des medianen Gesamtüberlebens.

^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

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pomalidomid 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 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 [^{14}C]-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 (PK)

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 Patienten (< 18 Jahre) vor.

Ältere Patienten

In populationspharmakokinetischen Analysen wurde bei gesunden Probanden und Patienten mit multiplem 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 ≤ 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 erfordert.

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 Sicherheit

Studien zur Toxizität nach Mehrfachgabe

Bei Ratten war Pomalidomid bei chronischer Anwendung in Dosen von 50, 250 und 1.000 mg/kg/Tag über einen Zeitraum von 6 Monaten gut verträglich. Nach Dosen von bis zu 1.000 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 Futteraufnahme 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 2.000 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 1.000 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 ($AUC_{24h} = 39.960 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (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 1.000 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 1.000 mg/kg/Tag und das NOAEL für Teratogenität < 25 mg/kg/Tag ($AUC_{24h} = 34.340 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ 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 Triglyzeride 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 (E421)
Vorverkleisterte Stärke
Natriumstearylfumarat

Kapselhülle

Imnovid 1 mg Hartkapseln
Gelatine
Titandioxid (E171)

Indigocarmin (E132)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Weiße und schwarze Farbe

Imnovid 2 mg Hartkapseln

Gelatine
Titandioxid (E171)
Indigocarmin (E132)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Erythrosin (E127)
Weiße Farbe

Imnovid 3 mg Hartkapseln

Gelatine
Titandioxid (E171)
Indigocarmin (E132)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Weiße Farbe

Imnovid 4 mg Hartkapseln

Gelatine
Titandioxid (E171)
Indigocarmin (E132)
Brillantblau FCF (E133)
Weiße Farbe

Druckfarbe

Imnovid 1 mg Hartkapseln

Weiße Farbe
Schellack
Titandioxid (E171)
Simeticon
Propylenglycol (E1520)
Ammoniak-Lösung (E527)

Schwarze Farbe

Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglycol (E1520)
Ammoniak-Lösung (E527)

Imnovid 2 mg Hartkapseln, Innovid 3 mg Hartkapseln, Innovid 4 mg Hartkapseln

Weiße Farbe
Schellack
Titandioxid (E171)
Simeticon
Propylenglycol (E1520)
Ammoniak-Lösung (E527)

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)-Blisterpackungen 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 B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Imnovid 1 mg Hartkapseln

EU/1/13/850/001

Imnovid 2 mg Hartkapseln

EU/1/13/850/002

Imnovid 3 mg Hartkapseln

EU/1/13/850/003

Imnovid 4 mg Hartkapseln

EU/1/13/850/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. August 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11/07/2018

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Niederlande

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GEHEMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

1. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat die Einzelheiten eines kontrollierten Distributionssystems mit den zuständigen nationalen Behörden abzustimmen und muss dieses Programm national umsetzen, um zu gewährleisten, dass:
 - vor Markteinführung alle Ärzte, die beabsichtigen, Pomalidomid zu verschreiben, und alle Apotheker, die möglicherweise Pomalidomid abgeben, eine „Direkte Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe“ erhalten, wie sie unten beschrieben ist.
 - vor der Verschreibung (und wo zutreffend und nach Abstimmung mit der zuständigen nationalen Behörde vor der Abgabe) alle Angehörigen der Heilberufe, die beabsichtigen, Pomalidomid zu verschreiben (und abzugeben), mit einem Informationspaket für Ärzte ausgestattet werden, das Folgendes enthält:
 - Informationsmaterial für die Angehörigen der Heilberufe
 - Informationsbroschüren für Patienten
 - Patientenkarten
 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation), Gebrauchsinformation und Beschriftungsentwürfe für die Kennzeichnung.
2. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat in jedem Mitgliedsstaat ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm zu implementieren. Die Details des Schwangerschaftsverhütungsprogramms sollen mit den zuständigen nationalen Behörden eines jeden Mitgliedsstaats abgestimmt und vor der Markteinführung des Arzneimittels umgesetzt werden.
3. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll den finalen Text der „Direkten Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe“ sowie den Inhalt des Informationspakets für Ärzte mit den zuständigen nationalen Behörden eines jeden Mitgliedsstaats abstimmen und gewährleisten, dass dieses Material die Hauptelemente, wie unten beschrieben, enthält.
4. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll der Implementierung eines Systems für die Patientenkarten in jedem Mitgliedsstaat zustimmen.

Einzubeziehende Hauptelemente

Direkte Mitteilungen an die Angehörigen der Heilberufe (vor Markteinführung)

Die „Direkte Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe“ soll aus zwei Teilen bestehen:

- einem Kerntext, dem der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) zugestimmt hat.
- länderspezifischen Anforderungen, denen die zuständige nationale Behörde zugestimmt hat, bezüglich:
 - Distribution des Arzneimittels
 - Gewährleistung, dass alle geeigneten Maßnahmen durchgeführt wurden, bevor Pomalidomid abgegeben wird

Informationsmaterial für die Angehörigen der Heilberufe

Das Informationsmaterial für die Angehörigen der Heilberufe hat folgende Elemente zu enthalten:

- Kurzer Hintergrund zu Pomalidomid und dessen zugelassener Indikation
- Verschreibung des Bedarfs für einen Zeitraum von maximal
 - 4 Wochen für gebärfähige Frauen
 - 12 Wochen für Männer und nicht gebärfähige Frauen
- Die Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu vermeiden, aufgrund der Teratogenität von Pomalidomid bei Tieren und des zu erwartenden teratogenen Effekts von Pomalidomid bei Menschen
- Auflagen für die Angehörigen der Heilberufe in Bezug auf die Verschreibung von Pomalidomid
 - Die Notwendigkeit, dem Patienten ausführliche Auskünfte und Beratung anzubieten

- Patienten sollen in der Lage sein, die Bedingungen für die sichere Anwendung von Pomalidomid zu erfüllen
- Die Notwendigkeit, den Patienten eine entsprechende Informationsbroschüre für Patienten und eine Patientenkarte auszuhändigen
- Sicherheitshinweise für alle Patienten
 - Beschreibung und Behandlung einer Thrombozytopenie, einschließlich der Inzidenzraten aus klinischen Studien
 - Beschreibung und Behandlung einer Herzinsuffizienz
 - Beseitigung des nicht verbrauchten Arzneimittels
 - Lokale länderspezifische Regelungen für die Verschreibung von Pomalidomid zur Abgabe
- Beschreibung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms und Einteilung der Patienten basierend auf Geschlecht und Gebärfähigkeit
 - Algorithmus für die Umsetzung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms
 - Definition für gebärfähige Frauen und Maßnahmen, die der Arzt ergreifen soll, wenn er sich dessen nicht sicher ist
- Sicherheitshinweise für gebärfähige Frauen
 - Die Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu vermeiden
 - Beschreibung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms
 - Die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung (auch wenn eine Frau amenorrhöisch ist) und die Definition einer zuverlässigen Empfängnisverhütung
 - Vorschrift für die Durchführung von Schwangerschaftstests
 - Beratung über geeignete Tests
 - Vor Behandlungsbeginn
 - Während der Behandlung, basierend auf der Verhütungsmethode
 - Nach Ende der Behandlung
 - Die Notwendigkeit, bei Verdacht auf eine Schwangerschaft die Behandlung mit Pomalidomid sofort abzubrechen
 - Die Notwendigkeit, bei Verdacht auf eine Schwangerschaft sofort den behandelnden Arzt zu informieren
- Sicherheitshinweise für Männer
 - Die Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu vermeiden
 - Die Notwendigkeit, Kondome zu verwenden, wenn der Sexualpartner eine schwangere oder gebärfähige Frau ist, die keine Empfängnisverhütung anwendet (auch wenn sich der Mann einer Vasektomie unterzogen hat)
 - Während der Pomalidomid-Behandlung
 - Für eine Woche nach der letzten Dosis
 - Während der Behandlung (und auch während Behandlungsunterbrechungen) sowie für 7 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Pomalidomid keinen Samen bzw. kein Sperma zu spenden
 - Sofort den behandelnden Arzt zu informieren, wenn seine Partnerin, während er Pomalidomid einnimmt oder kurz nachdem er damit aufgehört hat, schwanger wird
- Maßnahmen im Falle einer Schwangerschaft
 - Anweisungen, bei Verdacht auf eine Schwangerschaft einer Patientin die Behandlung mit Pomalidomid sofort abzubrechen
 - Die Notwendigkeit zur Beurteilung und Beratung an einen in der Teratologie und zugehöriger Diagnose spezialisierten bzw. erfahrenen Arzt zu überweisen
 - Lokale Kontaktdaten für Meldungen bei Verdacht auf Schwangerschaft
 - Formular zur Meldung von Schwangerschaften
- Bestätigungsformular für Patienten, um sicherzustellen, dass die Patienten eine ihrem Geschlechts- und Gebärfähigkeitsstatus entsprechende Beratung erhalten haben, was die Behandlung, die Verhütungsmethoden und die Schwangerschaftsverhütung angeht

- Formular zur Meldung von unerwünschten Ereignissen

Informationsbroschüren für Patienten

Die Informationsbroschüre für Patienten soll es in 3 Ausführungen geben:

- Eine Broschüre für gebärfähige Patientinnen und deren Partner
- Eine Broschüre für nicht gebärfähige Patientinnen
- Eine Broschüre für männliche Patienten

Alle Patientenbroschüre sollen folgende Informationen enthalten:

- Dass Pomalidomid bei Tieren teratogen ist und bei Menschen eine teratogener Effekt zu erwarten ist
- Dass Pomalidomid eine Thrombozytopenie verursachen kann, und die Notwendigkeit für regelmäßige Blutuntersuchungen besteht
- Beschreibung der Patientenkarte und ihrer Notwendigkeit
- Beseitigung des nicht verbrauchten Arzneimittels
- Anweisung zur Handhabung von Pomalidomid für Patienten, Pflegekräfte und Angehörige
- Nationale oder andere zutreffende spezifische Regelungen für die Verschreibung von Pomalidomid zur Abgabe
- Dass der Patient Pomalidomid nicht an Dritte weitergeben darf
- Dass der Patient während der Behandlung (und auch während Behandlungsunterbrechungen) sowie für 7 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Pomalidomid kein Blut spenden darf
- Dass die Patienten ihren Arzt über jede Nebenwirkung informieren sollen

Folgende Informationen sollen darüber hinaus in der jeweiligen Broschüre enthalten sein:

In der Broschüre für gebärfähige Patientinnen

- Die Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu vermeiden
- Beschreibung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms
- Die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung und die Definition einer zuverlässigen Empfängnisverhütung
- Vorschrift zur Durchführung von Schwangerschaftstests
 - Vor Behandlungsbeginn
 - Während der Behandlung (und auch während Behandlungsunterbrechungen) alle 4 Wochen, außer im Fall einer bestätigten Sterilisation (Tubenligatur)
 - Nach Ende der Behandlung
- Die Notwendigkeit, bei Verdacht auf eine Schwangerschaft die Behandlung mit Pomalidomid sofort abbrechen
- Die Notwendigkeit, bei Verdacht auf eine Schwangerschaft sofort den behandelnden Arzt zu informieren

In der Broschüre für männliche Patienten

- Die Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu vermeiden
- Die Notwendigkeit, Kondome zu verwenden, wenn der Sexualpartner eine schwangere oder gebärfähige Frau ist, die keine Empfängnisverhütung anwendet (auch wenn sich der Mann einer Vasektomie unterzogen hat)
 - Während der Pomalidomid-Behandlung (und auch während Behandlungsunterbrechungen)
 - Für 7 Tage nach der letzten Dosis
- Dass er sofort den behandelnden Arzt informieren muss, wenn seine Partnerin schwanger wird
- Dass er während der Behandlung (und auch während Behandlungsunterbrechungen) sowie für 7 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Pomalidomid keinen Samen bzw. kein Sperma spenden soll

Patientenkarte

Die Patientenkarte soll folgende Elemente enthalten:

- Nachweis, dass eine angemessene Beratung stattgefunden hat
 - Dokumentation über den Gebärfähigkeitsstatus
 - Zeitpunkt und Ergebnisse der Schwangerschaftstests
-
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Führen eines nicht-interventionellen Registers nach Markteinführung mit Patienten, die wegen eines rezidierten und refraktären multiplen Myeloms mit Pomalidomid behandelt werden, um die Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter realen Bedingungen, die Implementierung und Einhaltung des Celgene-Schwangerschaftsverhütungsprogramms und, im Einvernehmen mit der zuständigen nationalen Behörde, das kontrollierte Distributionssystem auf Landesebene zu überwachen (d.h. Kontrolle des Ausfüllens der Patientenkarte).	Abschließender klinischer Studienbericht: 31. August 2023

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imnovid 1 mg Hartkapseln

Pomalidomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 1 mg Pomalidomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

21 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

WARNHINWEIS: Risiko für schwere, angeborene Fehlbildungen. Nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit anwenden.

Sie müssen sich an das Innovid Schwangerschaftsverhütungsprogramm halten.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel ist an den Apotheker zurückzugeben.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/850/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Imnovid 1 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imnovid 1 mg Hartkapseln

Pomalidomid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Celgene Europe B.V.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imnovid 2 mg Hartkapseln

Pomalidomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 2 mg Pomalidomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

21 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

WARNHINWEIS: Risiko für schwere, angeborene Fehlbildungen. Nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit anwenden.

Sie müssen sich an das Innovid Schwangerschaftsverhütungsprogramm halten.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel ist an den Apotheker zurückzugeben.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/850/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Imnovid 2 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imnovid 2 mg Hartkapseln

Pomalidomid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Celgene Europe B.V.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imnovid 3 mg Hartkapseln

Pomalidomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 3 mg Pomalidomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

21 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

WARNHINWEIS: Risiko für schwere, angeborene Fehlbildungen. Nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit anwenden.

Sie müssen sich an das Innovid Schwangerschaftsverhütungsprogramm halten.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel ist an den Apotheker zurückzugeben.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/850/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Imnovid 3 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imnovid 3 mg Hartkapseln

Pomalidomid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Celgene Europe B.V.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imnovid 4 mg Hartkapseln

Pomalidomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 4 mg Pomalidomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

21 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

WARNHINWEIS: Risiko für schwere, angeborene Fehlbildungen. Nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit anwenden.

Sie müssen sich an das Innovid Schwangerschaftsverhütungsprogramm halten.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel ist an den Apotheker zurückzugeben.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/850/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Imnovid 4 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imnovid 4 mg Hartkapseln

Pomalidomid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Celgene Europe B.V.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Imnovid 1 mg Hartkapseln
Imnovid 2 mg Hartkapseln
Imnovid 3 mg Hartkapseln
Imnovid 4 mg Hartkapseln
Pomalidomid

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Es ist zu erwarten, dass Innovid schwere, angeborene Fehlbildungen verursacht und möglicherweise zum Tod eines ungeborenen Kindes führt. Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten. Sie müssen die in dieser Packungsbeilage angegebenen Anweisungen zur Empfängnisverhütung unbedingt befolgen.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Innovid und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Innovid beachten?
3. Wie ist Innovid einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Innovid aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Innovid und wofür wird es angewendet?

Was ist Innovid?

Imnovid enthält den Wirkstoff „Pomalidomid“. Dieses Arzneimittel ist mit Thalidomid verwandt und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die das Immunsystem (d. h. die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers) beeinflussen.

Wofür wird Innovid angewendet?

Imnovid wird zusammen mit einem anderen Arzneimittel mit dem Namen „Dexamethason“ (ein entzündungshemmendes Arzneimittel) zur Behandlung Erwachsener angewendet, die an einer als „multiples Myelom“ bezeichneten Krebserkrankung leiden. Es wird bei Betroffenen angewendet, deren Myelom sich verschlimmert hat, trotz Anwendung von mindestens zwei anderen Arten von Behandlungen, einschließlich den Arzneimitteln Lenalidomid und Bortezomib.

Was ist ein multiples Myelom?

Das multiple Myelom ist eine Krebsart, die bestimmte weiße Blutzellen betrifft (die als „Plasmazellen“ bezeichnet werden). Diese Zellen wachsen unkontrolliert und sammeln sich im Knochenmark an. Dies kann zu einer Schädigung von Knochen und Nieren führen.

Das multiple Myelom kann im Allgemeinen nicht geheilt werden. Allerdings können die Anzeichen und Symptome der Erkrankung durch Behandlung abgeschwächt werden oder eine Zeitlang sogar ganz verschwinden. In diesem Fall spricht man von einer „Remission“.

Wie wirkt Imnovid?

Wenn Imnovid zusammen mit Dexamethason angewendet wird, wirkt es auf unterschiedliche Art und Weise:

- es stoppt die Entwicklung der Myelomzellen
- es regt das Immunsystem dazu an, die Krebszellen anzugreifen
- es stoppt die Bildung von Blutgefäßen, welche die Krebszellen versorgen.

In Verbindung mit Dexamethason kann Imnovid die Verschlechterung des multiplen Myeloms aufhalten:

- Zusammen mit Dexamethason stoppte Imnovid das Wiederauftreten des multiplen Myeloms im Durchschnitt für bis zu 16 Wochen im Vergleich zu 8 Wochen bei denjenigen Patienten, die nur mit Dexamethason behandelt wurden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Imnovid beachten?

Imnovid darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie schwanger sind oder vermuten schwanger zu sein oder beabsichtigen schwanger zu werden, denn **es ist zu erwarten, dass Imnovid dem ungeborenen Kind schadet**. (Männer und Frauen, die dieses Arzneimittel einnehmen, müssen den Abschnitt „Schwangerschaft, Empfängnisverhütung und Stillzeit – Informationen für Frauen und Männer“ weiter unten lesen.)
- wenn Sie schwanger werden können, es sei denn, Sie befolgen alle notwendigen Maßnahmen, die verhindern, dass Sie schwanger werden (siehe „Schwangerschaft, Empfängnisverhütung und Stillzeit – Informationen für Frauen und Männer“). Wenn Sie schwanger werden können, wird Ihr Arzt bei jeder Verschreibung festhalten, dass die notwendigen Maßnahmen ergriffen worden sind, und Ihnen dies bestätigen.
- wenn Sie allergisch gegen Pomalidomid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie vermuten, allergisch zu sein, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Imnovid einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Imnovid einnehmen, wenn:

- Sie schon einmal Blutgerinnsel hatten. Während der Behandlung mit Imnovid besteht für Sie ein erhöhtes Risiko, dass sich Gerinnsel in den Venen und Arterien bilden. Ihr Arzt empfiehlt Ihnen gegebenenfalls die Einnahme zusätzlicher Arzneimittel (z. B. Warfarin) oder eine Dosisreduktion von Imnovid, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Blutgerinnseln zu senken.
- Sie während der Einnahme eines verwandten Arzneimittels mit der Bezeichnung „Thalidomid“ oder „Lenalidomid“ schon einmal eine allergische Reaktion, wie z. B. einen Hautausschlag, Juckreiz, Schwellung, Schwindel oder Atembeschwerden, hatten.
- Sie bereits einen Herzinfarkt hatten, an einer Herzmuskelschwäche oder Atemschwierigkeiten leiden oder wenn Sie rauchen, einen hohen Blutdruck oder hohen Cholesterinspiegel aufweisen.
- bei Ihnen im gesamten Körper, darunter auch im Knochenmark, eine hohe Gesamtumorlast besteht. Dies könnte zu einem Zustand führen, bei dem die Tumore zerfallen und ungewöhnliche Konzentrationen chemischer Stoffe im Blut hervorrufen können, welche zu Nierenversagen führen können. Es kann bei Ihnen außerdem zu einem unregelmäßigen Herzschlag kommen. Dieser Zustand wird als Tumorlyse-Syndrom bezeichnet.
- bei Ihnen eine Neuropathie besteht oder aufgetreten ist (eine Nervenschädigung, die Kribbeln oder Schmerzen in Ihren Händen oder Füßen verursacht).

- bei Ihnen eine Hepatitis-B-Infektion vorliegt oder jemals aufgetreten ist. Die Behandlung mit Imnovid kann dazu führen, dass das Hepatitis-B-Virus bei Patienten, die das Virus in sich tragen, wieder aktiviert wird und die Infektion erneut auftritt. Ihr Arzt wird abklären, ob bei Ihnen jemals eine Hepatitis-B-Infektion aufgetreten ist.
- bei Ihnen mehrere der folgenden Symptome gleichzeitig auftreten oder schon einmal aufgetreten sind: Hautausschlag im Gesicht oder ausgedehnter Hautausschlag, rote Haut, hohes Fieber, grippeähnliche Symptome, vergrößerte Lymphknoten (Anzeichen schwerer Hautreaktionen, die als Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) oder Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) bezeichnet werden, siehe auch Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Es ist unbedingt zu beachten, dass Patienten mit multiplen Myelom, die mit Pomalidomid behandelt werden, weitere Krebsarten entwickeln können. Daher sollte Ihr Arzt den Nutzen gegen das Risiko sorgfältig abwägen, wenn er Ihnen dieses Arzneimittel verschreibt.

Am Ende der Behandlung müssen Sie alle nicht verbrauchten Kapseln an den Apotheker zurückgeben.

Schwangerschaft, Empfängnisverhütung und Stillzeit – Informationen für Frauen und Männer

Die folgenden Anweisungen müssen wie im Imnovid-Schwangerschaftsverhütungsprogramm angegeben unbedingt befolgt werden.

Frauen und Männer, die Imnovid einnehmen, dürfen nicht schwanger werden bzw. kein Kind zeugen, denn es ist zu erwarten, dass Pomalidomid dem ungeborenen Kind schadet. Sie und Ihr Partner bzw. Ihre Partnerin müssen während der Anwendung dieses Arzneimittels zuverlässige Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden.

Frauen

Imnovid darf nicht eingenommen werden, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen schwanger zu werden, denn es ist zu erwarten, dass dieses Arzneimittel dem ungeborenen Kind schadet. Vor Beginn der Behandlung müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden können, auch wenn Sie denken, dass dies unwahrscheinlich ist.

Wenn bei Ihnen die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden können,

- müssen Sie 4 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der gesamten Dauer der Behandlung und bis 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung zuverlässige Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die für Sie am besten geeignete Verhütungsmethode.
- wird sich Ihr Arzt jedes Mal, wenn er Ihnen ein Rezept ausstellt, davon überzeugen, dass Sie die erforderlichen Maßnahmen verstehen, die ergriffen werden müssen, um eine Schwangerschaft zu verhindern.
- wird Ihr Arzt darauf achten, dass bei Ihnen vor der Behandlung, alle 4 Wochen während der Behandlung und 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung Schwangerschaftstests durchgeführt werden.

Falls Sie trotz dieser Verhütungsmaßnahmen schwanger werden:

- müssen Sie die Behandlung sofort abbrechen und unverzüglich mit Ihrem Arzt sprechen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Imnovid in die Muttermilch übergeht. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder vorhaben zu stillen. Ihr Arzt wird Sie anweisen, ob Sie abstillen müssen oder das Stillen fortsetzen können.

Männer

Imnovid tritt in die menschliche Samenflüssigkeit über.

- Wenn Ihre Partnerin schwanger ist oder schwanger werden kann, müssen Sie für Ihre gesamte Dauer der Behandlung sowie für 7 Tage nach Beendigung der Behandlung Kondome verwenden.
- Wenn Ihre Partnerin schwanger wird, während Sie Imnovid einnehmen, müssen Sie sofort Ihren Arzt informieren. Ihre Partnerin sollte ihren Arzt ebenfalls sofort informieren.

Sie dürfen während der Behandlung sowie für 7 Tage nach Beendigung der Behandlung keinen Samen bzw. kein Sperma spenden.

Blutspenden und Blutuntersuchungen

Sie dürfen während der Behandlung und für 7 Tage nach Beendigung der Behandlung kein Blut spenden.

Vor und während der Behandlung mit Imnovid werden bei Ihnen regelmäßige Blutuntersuchungen durchgeführt, da Ihr Arzneimittel dazu führen kann, dass die Zahl der Blutkörperchen, die der Infektionsbekämpfung dienen (weiße Blutkörperchen) und die Zahl der an der Blutgerinnung beteiligten Zellen (Blutplättchen) sinkt.

Ihr Arzt wird Sie zu einer Blutuntersuchung auffordern:

- vor der Behandlung,
- während der ersten 8 Wochen der Behandlung wöchentlich,
- danach mindestens einmal monatlich, so lange Sie Imnovid einnehmen.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Untersuchungen kann Ihr Arzt eventuell die Dosis von Imnovid ändern oder die Behandlung beenden. Die Dosisänderung oder die Beendigung der Behandlung kann auch auf Grund Ihres Allgemeinzustandes geschehen.

Kinder und Jugendliche

Innovid wird nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

Einnahme von Imnovid zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Das ist notwendig, weil Imnovid die Wirkung einiger anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Andererseits können auch andere Arzneimittel die Wirkung von Imnovid beeinflussen.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal insbesondere dann vor der Einnahme von Imnovid, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Bestimmte Anti-Pilzmittel wie Ketoconazol.
- Bestimmte Antibiotika (zum Beispiel Ciprofloxacin, Enoxacin)
- Bestimmte Antidepressiva wie Fluvoxamin.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei manchen Personen kommt es unter der Einnahme von Imnovid zu Müdigkeit, Schwindel, Ohnmacht, Verwirrtheit oder vermindertem Reaktionsvermögen. Wenn dies bei Ihnen der Fall ist, dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Innovid enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Imnovid einzunehmen?

Die Behandlung mit Imnovid muss unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der Erfahrung in der Behandlung des multiplen Myeloms besitzt.

Innovid wird in Kombination mit einem anderen Arzneimittel mit der Bezeichnung Dexamethason eingenommen. Für weitere Informationen über die Anwendung und Wirkung von Dexamethason lesen Sie bitte die entsprechende Packungsbeilage.

Nehmen Sie Ihre Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Imnovid und Dexamethason werden in Behandlungszyklen eingenommen.

- Jeder Zyklus dauert 28 Tage (4 Wochen).

Wie viel ist einzunehmen?

Imnovid

Die empfohlene Dosis Innovid beträgt 4 mg pro Tag. In jedem 4-wöchigen Behandlungszyklus sollte Innovid zunächst 3 Wochen lang einmal täglich eingenommen werden, gefolgt von einer behandlungsfreien Woche. Dies bedeutet:

- Tage 1 bis 21: Nehmen Sie Innovid einmal täglich ein.
- Tage 22 bis 28: Nehmen Sie kein Innovid ein.

Dexamethason

Die übliche Anfangsdosis Dexamethason beträgt 40 mg pro Tag. In jedem 4-wöchigen Behandlungszyklus sollte nur am ersten Tag jeder Woche eine Dosis Dexamethason eingenommen werden. Dies bedeutet:

- Tage 1, 8, 15 und 22 jedes Zyklus: Nehmen Sie eine Dosis Dexamethason ein.
- Tage 2 bis 7, 9 bis 14, 16 bis 21 und 23 bis 28: Nehmen Sie kein Dexamethason ein.

Ältere Patienten

Bei Patienten über 75 Jahren wird die übliche Anfangsdosis Dexamethason auf 20 mg pro Tag reduziert.

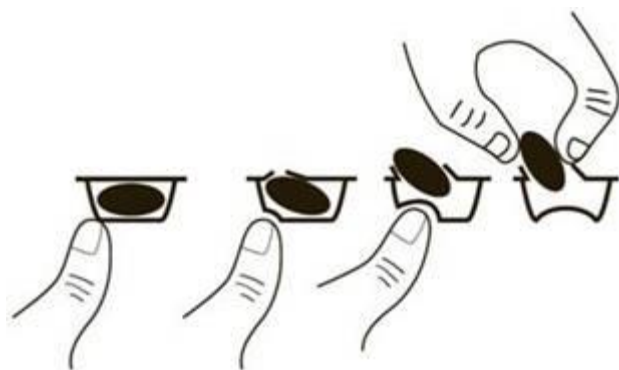
Nach jedem abgeschlossenen Zyklus beginnen Sie mit einem neuen.

Auf der Grundlage der Ergebnisse Ihrer Blutuntersuchungen, Ihres Allgemeinzustandes oder anderer Arzneimittel, die Sie möglicherweise einnehmen (z. B. Ciprofloxacin, Enoxacin und Fluvoxamin), und wenn es bei Ihnen durch die Behandlung zu Nebenwirkungen (insbesondere Hautausschläge oder Schwellungen) kommt, muss Ihr Arzt unter Umständen die Dosis von Innovid oder Dexamethason reduzieren oder die Behandlung absetzen. Wenn Sie an Leber- oder Nierenbeschwerden leiden, wird Ihr Arzt Ihren Zustand sehr sorgfältig überwachen, während Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden.

Wie und wann ist Innovid einzunehmen?

- Sie dürfen die Kapseln nicht zerbrechen, öffnen oder zerkauen. Wenn Pulver aus einer zerbrochenen Innovid Kapsel mit der Haut in Berührung kommt, müssen Sie die Haut sofort gründlich mit Wasser und Seife waschen.
- Schlucken Sie die Kapseln im Ganzen, vorzugsweise mit Wasser.
- Sie können die Kapseln unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.
- Nehmen Sie Innovid nach Möglichkeit jeden Tag etwa zur selben Zeit ein.

Zur Entnahme der Kapsel aus der Blisterpackung drücken Sie die Kapsel bitte nur an einem Ende aus der Folie heraus. Drücken Sie nicht auf die Mitte der Kapsel, sonst kann die Kapsel zerbrechen.



Wenn Sie eine Nierenerkrankung haben und eine Dialysebehandlung erhalten, wird Ihnen Ihr Arzt Anweisungen darüber geben, wie und wann Sie Imnovid einnehmen sollen.

Dauer der Behandlung mit Imnovid

Sie sollen die Behandlungszyklen so lange fortsetzen, bis Ihr Arzt Sie anweist, die Behandlung zu beenden.

Wenn Sie eine größere Menge von Imnovid eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Imnovid eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder an ein Krankenhaus. Nehmen Sie die Arzneimittel-Packung mit.

Wenn Sie die Einnahme von Imnovid vergessen haben

Wenn Sie vergessen haben, Imnovid an einem Tag einzunehmen, an dem es eingenommen werden soll, nehmen Sie die nächste Kapsel wie gewohnt am nächsten Tag ein. Sie dürfen nicht mehr Kapseln als gewohnt einnehmen, um die am vorherigen Tag vergessene Einnahme von Imnovid nachzuholen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen können

Nehmen Sie Imnovid nicht mehr ein und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken, denn Sie benötigen unter Umständen dringend eine ärztliche Behandlung

- Fieber, Halsentzündung, Husten oder andere Symptome einer Infektion (aufgrund einer verminderten Anzahl der weißen Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen).
- Blutungen oder Blutergüsse ohne Verletzung, einschließlich Nasenbluten und Darm- oder Magenblutungen (aufgrund von Wirkungen auf Blutkörperchen, die als „Blutplättchen“ bezeichnet werden).
- Schmerzen in der Brust oder in den Beinen und Schwellungen, insbesondere im Unterschenkel oder in den Waden (auf Blutgerinnsel zurückzuführen).
- Kurzatmigkeit (infolge einer schwerwiegenden Infektion der Lunge, einer Lungenentzündung, einer Herzmuskelschwäche oder eines Blutgerinnsels in der Lunge).

Anschwellen des Gesichts, der Lippen, der Zunge und des Rachens, wodurch es zu Atemschwierigkeiten kommen kann (infolge einer schwerwiegenden Form einer allergischen Reaktion, die als Angioödem bezeichnet wird).

Weitere weniger häufige, schwerwiegende Nebenwirkungen

- Wiederauftreten einer Hepatitis-B-Infektion, was zur Gelbfärbung der Haut und der Augen, zu dunkelbraun gefärbtem Urin und rechtsseitigen Unterleibsschmerzen, Fieber sowie Übelkeit und allgemeinem Krankheitsgefühl führen kann. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome feststellen.
- Bestimmte Typen von Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom), die das Aussehen Ihrer Haut verändern oder Hautwucherungen verursachen können. Wenn Sie während der Einnahme von Imnovid Hautveränderungen feststellen, teilen Sie dies schnellstmöglich Ihrem Arzt mit.

Weitere Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Infektionen der Lunge.
- Abnahme der roten Blutkörperchen, die Anämie verursachen kann und daraus resultierend zu Müdigkeit und Schwäche führt.

- Appetitlosigkeit.
- Kurzatmigkeit (Dyspnoe).
- Verstopfung, Durchfall oder Übelkeit.
- Muskelkrämpfe, Knochenschmerzen.
- Schwellungen am Körper, einschließlich Schwellungen der Arme oder Beine.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Blutungen innerhalb des Schädels.
- Infektionen der Nase, Nebenhöhlen und des Halses.
- Schneller, unregelmäßiger Herzschlag (Vorhofflimmern).
- Herzinfarkt (in Arme, Hals und Kiefer ausstrahlender Brustschmerz, Schweißausbrüche und Atemnot, Übelkeit oder Erbrechen).
- Nesselsucht (Urtikaria).
- Gleichzeitige Abnahme der Zahl roter und weißer Blutkörperchen und Blutplättchen (Panzytopenie). Sie werden vermehrt zu Blutungen und Hämatomen (Blutergüssen) neigen. Sie fühlen sich unter Umständen müde und schwach und sind kurzatmig. Auch Ihre Infektionsanfälligkeit kann erhöht sein.
- Von Bakterien verursachte Infektion des Blutes.
- Erhöhte Kaliumspiegel im Blut, die Herzrhythmusstörungen hervorrufen können.
- Erniedrigte Natriumspiegel im Blut, die zu Müdigkeit und Verwirrtheit, Muskelzuckungen, Anfällen (epileptischen Anfällen) oder Koma führen können.
- Erhöhte Harnsäurespiegel im Blut, die eine Form von Arthritis (Gicht) hervorrufen können
- Verwirrtheitsgefühl.
- Bewusstseinsverlust.
- Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Brennen der Haut, Schmerzen an Händen oder Füßen, Schwindel, Zittern.
- Drehschwindel und damit verbundene Schwierigkeiten zu Stehen und sich normal zu bewegen.
- Erbrechen.
- Hautausschläge.
- Hautjucken.
- Nierenversagen.
- Harnverhalt.
- Schmerzen im Unterleib.
- Auffälliger Leberwert.
- Gürtelrose.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Schlaganfall.
- Entzündung der Leber (Hepatitis), die zu Hautjucken, Gelbfärbung der Haut und des Augenweißes (Gelbsucht), blassfarbenem Stuhl, dunkel gefärbtem Urin und Bauchschmerzen führen kann.
- Zerfall von Krebszellen mit daraus resultierender Freisetzung von schädlichen Substanzen in den Blutkreislauf (Tumorlyse-Syndrom). Dies kann zu Nierenproblemen führen.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Ausgedehnter Hautausschlag, hohe Körpertemperatur, vergrößerte Lymphknoten und Beteiligung anderer Organe (Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (auch als DRESS oder Arzneimittel-Hypersensitivitätssyndrom bezeichnet), toxische epidermale Nekrolyse oder Stevens-Johnson-Syndrom). Beenden Sie die Anwendung von Pomalidomid, wenn Sie diese Symptome entwickeln, und wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder suchen Sie ärztliche Hilfe auf. Siehe auch Abschnitt 2.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Imnovid aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen Imnovid nicht verwenden, wenn Sie Beschädigungen oder Anzeichen von Manipulation an der Verpackung des Arzneimittels bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Nicht verbrauchte Arzneimittel sollten am Ende der Behandlung an den Apotheker zurückgegeben werden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Imnovid enthält

- Der Wirkstoff ist Pomalidomid.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (E421), vorverkleisterte Stärke und Natriumstearylformurat.

Imnovid 1 mg Hartkapsel:

- Jede Kapsel enthält 1 mg Pomalidomid.
- Die Kapselhülle enthält: Gelatine, Titandioxid (E171), Indigocarmin (E132), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) und weiße und schwarze Farbe.
- Die Druckfarbe enthält: Schellack, Titandioxid (E171), Simeticon, Propylenglycol (E1520) und Ammoniak-Lösung (E527) (weiße Farbe), und Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol (E1520) und Ammoniak-Lösung (E527) (schwarze Farbe).

Imnovid 2 mg Hartkapsel:

- Jede Kapsel enthält 2 mg Pomalidomid.
- Die Kapselhülle enthält: Gelatine, Titandioxid (E171), Indigocarmin (E132), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Erythrosin (E127) und weiße Farbe.
- Die Druckfarbe enthält: weiße Farbe - Schellack, Titandioxid (E171), Simeticon, Propylenglycol (E1520) und Ammoniak-Lösung (E527).

Imnovid 3 mg Hartkapsel:

- Jede Kapsel enthält 3 mg Pomalidomid.
- Die Kapselhülle enthält: Gelatine, Titandioxid (E171), Indigocarmin (E132), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) und weiße Farbe.
- Die Druckfarbe enthält: weiße Farbe - Schellack, Titandioxid (E171), Simeticon, Propylenglycol (E1520) und Ammoniak-Lösung (E527).

Imnovid 4 mg Hartkapsel:

- Jede Kapsel enthält 4 mg Pomalidomid.
- Die Kapselhülle enthält: Gelatine, Titandioxid (E171), Indigocarmin (E132), Brillantblau FCF (E133) und weiße Farbe.
- Die Druckfarbe enthält: weiße Farbe - Schellack, Titandioxid (E171), Simeticon, Propylenglycol (E1520) und Ammoniak-Lösung (E527).

Wie Imnovid aussieht und Inhalt der Packung

Innovid 1 mg Hartkapseln: Dunkelblaue opake Kappe und gelbes opakes Unterteil mit der Aufschrift „POML 1 mg“.

Innovid 2 mg Hartkapseln: Dunkelblaue opake Kappe und oranges opakes Unterteil mit der Aufschrift „POML 2 mg“.

Innovid 3 mg Hartkapseln: Dunkelblaue opake Kappe und grünes opakes Unterteil mit der Aufschrift „POML 3 mg“.

Innovid 4 mg Hartkapseln: Dunkelblaue opake Kappe und blaues opakes Unterteil mit der Aufschrift „POML 4 mg“.

Jede Packung enthält 21 Kapseln.

Pharmazeutischer Unternehmer

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Niederlande

Hersteller

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Niederlande

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.