



Celgene GmbH • Joseph-Wild-Str. 20 • 81829 München

München, August 2013

Direkte Mitteilung an Angehörige der Heilberufe

Wir möchten Sie über wichtige Aspekte der klinischen Anwendung von Imnovid® (Pomalidomid) informieren, das nun in Kombination mit Dexamethason zugelassen ist für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms (MM) bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

Der Inhalt dieser Mitteilung ist mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt worden.

Schwangerschaftsverhütungsprogramm

- 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. Wenn Pomalidomid während der Schwangerschaft eingenommen wird, ist beim Menschen ein teratogener Effekt zu erwarten.
- Pomalidomid ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Es ist ferner kontraindiziert bei gebärfähigen Frauen, außer es sind alle Bedingungen des Pomalidomid-Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt.

Das Multiple Myelom ist eine Erkrankung, die vorwiegend ältere Menschen betrifft. Aber auch gebärfähige Frauen können zu der betroffenen Patientenpopulation gehören. Wir möchten Sie auf die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms hinweisen, die bei dieser kleinen, spezifischen Patientenpopulation eingehalten werden müssen.

Seite | 1 von 5

Weitere Informationen zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm und Empfehlungen

Gebärfähige Frauen

Alle gebärfähigen Frauen müssen:

- eine Beratung bezüglich des zu erwartenden teratogenen Risikos von Pomalidomid für das ungeborene Kind und der Notwendigkeit zur Vermeidung einer Schwangerschaft erhalten.
- eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden und zwar 4 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung, während Einnahmeunterbrechungen und für 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung, sofern die Patientin nicht absolute und ständige Enthaltbarkeit zusichert und diese jeden Monat erneut bestätigt.
- sich einem medizinisch überwachten Schwangerschaftstest, der negativ sein muss, unterziehen sobald sie 4 Wochen lang eine zuverlässige Empfängnisverhütung praktiziert hat, und der während der Therapie alle 4 Wochen und nochmals 4 Wochen nach Beendigung der Therapie wiederholt wird, außer im Fall einer bestätigten Sterilisation (Tubenligatur). Diese Bedingung für Schwangerschaftstests gilt auch für gebärfähige Frauen, die absolute und ständige Enthaltbarkeit praktizieren.
- Die folgenden Methoden können als Beispiele für eine zuverlässige Empfängnisverhütung angesehen werden:
 - Hormonimplantat
 - Levonorgestrel-freisetzendes Intrauterinpessar
 - 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.

Idealerweise sollten der Schwangerschaftstest, die Ausstellung des Rezeptes und die Abgabe des Arzneimittels am selben Tag erfolgen. Die Abgabe von Pomalidomid muss innerhalb von maximal 7 Tagen nach der Verschreibung erfolgen.

Abschnitt 4.4 der beiliegenden Fachinformation (SmPC) enthält weitere Hinweise zur Definition einer gebärfähigen Frau, zur Beratung, zuverlässigen Empfängnisverhütung und zu Schwangerschaftstests.

Für die Verschreibung und die Abgabe von Imnovid[®] sind spezielle T-Rezepte zu verwenden (s. Arzneimittelverschreibungsverordnung, AMVV §3a).

Ärzte müssen auf jedem T-Rezept explizit bestätigen, dass sie:

- die Sicherheitsbestimmungen gemäß der aktuellen Fachinformation einhalten
- den Patienten entsprechendes Informationsmaterial ausgehändigt haben.

Ferner müssen Sie angeben, ob die Anwendung innerhalb (In-Label) oder außerhalb (Off-Label) der zugelassenen Indikation erfolgt.

Die Abgabe der Arzneimittel durch die Apotheke darf nur erfolgen, wenn alle Anforderungen gemäß der AMVV eingehalten wurden. Dies gilt auch für Folgeverordnungen.

Weitere Informationen zu T-Rezepten finden Sie auf der Internetseite des BfArM unter: www.bfarm.de/t-rezept.

Die Informations- und Aufklärungsmaterialien zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm und zu anderen Risiken und Nebenwirkungen bei der Anwendung von Imnovid[®] umfassen:

- Informationsbroschüren für Angehörige der Heilberufe zur sicheren Anwendung, Verordnung und Abgabe von IMNOVID[®] (Pomalidomid): Teil I - IMNOVID[®] (Pomalidomid) Schwangerschaftsverhütungsprogramm und Teil II - IMNOVID[®] (Pomalidomid) Sicherheitshinweise
- „Patientenkits“ (einheitlich für alle Patientenkategorien: gebärfähige Frauen, nicht gebärfähige Frauen und Männer), bestehend aus Unterlagen
 - für den Patienten:
 - Informationsbroschüre: „Meine Behandlung mit IMNOVID[®] (Pomalidomid)“
 - Therapiepass IMNOVID[®] (Pomalidomid)
 - und
 - für den Arzt:
 - Entscheidungsbaum für den Therapiebeginn mit Imnovid[®], Checklisten und Einverständniserklärungen
 - Formulare für Berichte über unerwünschte Ereignisse und zur Erfassung einer Pomalidomid-Exposition in der Schwangerschaft

Die Informations- und Aufklärungsmaterialien können direkt bei der Firma Celgene GmbH bestellt werden:

Celgene GmbH
 Joseph-Wild-Str. 20, 81829 München
 Tel.: 089 / 451 519-010
 Email: info@celgene.de
 Internet: www.celgene.de

Wenn es bei einer Patientin, die mit Pomalidomid behandelt wird, zu einer Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung abgebrochen und die Patientin zu 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, während er mit Pomalidomid behandelt wird

oder innerhalb 1 Woche nachdem er die Einnahme von Pomalidomid beendet hat, muss er sofort seinen behandelnden Arzt informieren. Es wird empfohlen, die Partnerin dieses Patienten zur Untersuchung und Beratung an einen auf Teratologie spezialisierten oder auf diesem Gebiet erfahrenen Arzt zu verweisen.

Bitte informieren Sie über etwaige auftretende Schwangerschaften auch:

Celgene GmbH , Abt. Arzneimittelsicherheit,
Joseph-Wild-Str. 20, 81829 München
Fax: 089 / 451 519-023
Email: drugsafety-germany@celgene.com
Internet: www.celgene.de

und

das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
Fax: 0228 / 99 307-5207
Internet: www.bfarm.de

Das Celgene-Formular für die Dokumentation von Schwangerschaften ist Teil der Informations- und Aufklärungsmaterialien. Das Formular kann auch auf der geschützten Website www.celgene.de (Zugang über DocCheck oder über Celgene) heruntergeladen werden.

Männer

Während der Behandlung tritt Pomalidomid in der Samenflüssigkeit auf. Daher müssen alle männlichen Patienten, wenn ihre Partnerin schwanger oder gebärfähig ist und keine zuverlässige Empfängnisverhütung praktiziert, während der gesamten Dauer der Behandlung, während Einnahmeunterbrechungen und für 1 Woche nach Beendigung der Behandlung Kondome verwenden.

Die Patienten dürfen während der Behandlung (und auch während Einnahmeunterbrechungen) sowie für 1 Woche nach Beendigung der Pomalidomid-Behandlung keinen Samen bzw. kein Sperma spenden.

Alle Patienten

Die Patienten müssen dazu angehalten werden, Pomalidomid 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 (auch während Einnahmeunterbrechungen) sowie für 1 Woche nach Beendigung der Behandlung kein Blut spenden.

Meldung von Nebenwirkungen

Wir möchten Sie daran erinnern, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Imnovid® gemäß den national geltenden Vorgaben für die Meldung von Spontanberichten zu melden sind.

An:

Celgene GmbH , Abt. Arzneimittelsicherheit,
Joseph-Wild-Str. 20,
81829 München
Fax: 089 / 451 519-023
Email: drugsafety-germany@celgene.com
Internet: www.celgene.de

oder


Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,
53175 Bonn
Fax: 0228 / 99 307-5207
Internet: www.bfarm.de => Pharmakovigilanz => Formulare.

Kontaktstelle innerhalb des Unternehmens

Falls Sie Fragen haben, weitere Informationen benötigen oder Informationsmaterial für Angehörige der Heilberufe für Imnovid® anfordern möchten, wenden Sie sich bitte an Ihre örtliche Celgene Vertretung:

Celgene GmbH
Joseph-Wild-Str. 20, 81829 München
Tel.: 089 / 451 519-010
Email: info@celgene.de
Internet: www.celgene.de

Mit freundlichen Grüßen,
Celgene GmbH



i.V. Prof. Dr. med. Simone Bochrer
Medizinische Direktorin



i.V. Dr. Manuela Preda
Leiterin Arzneimittelsicherheit

Anlage

Innovid® Fachinformation
Informations- und Aufklärungsmaterialien zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm
und zu anderen Risiken und Nebenwirkungen bei der Anwendung von Imnovid®
Faxanforderung für Informationsmaterial

▼ 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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

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

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

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

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

IMNOVID ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidierten oder 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 IMNOVID beträgt 4 mg einmal täglich oral an den Tagen 1–21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg einmal täglich oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus.

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

• Anweisungen für Pomalidomid-Dosisanpassungen

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

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

Die Behandlung soll bei Fortschreiten der Erkrankung abgebrochen werden.

Pomalidomid-Dosisanpassung oder -unterbrechung

Die oben stehende Tabelle enthält Anweisungen für Dosisunterbrechungen oder -reduktionen von Pomalidomid in Zusammenhang mit dem Auftreten hämatologischer Nebenwirkungen.

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

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

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

Falls auch nach Reduktion der Dosis auf 1 mg Nebenwirkungen auftreten, sollte das Arzneimittel endgültig abgesetzt werden.

Siehe Tabelle auf Seite 2

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wurde keine Studie mit Pomalidomid bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 45 ml/min) waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten sorgfältig bezüglich Nebenwirkungen überwacht werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es wurde keine Studie mit Pomalidomid bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Patienten mit einem Gesamtbilirubin-Wert > 2,0 mg/dl waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten sorgfältig bezüglich Nebenwirkungen überwacht werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

IMNOVID sollte jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Kapseln dürfen nicht geöffnet, zerbrochen oder zerkaut werden (siehe Abschnitt 6.6). Dieses Arzneimittel sollte im Ganzen vorzugsweise mit Wasser, mit oder unabhängig von einer Mahlzeit, geschluckt werden. Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis IMNOVID an einem Tag vergisst, sollte er die normale verordnete Dosis zur gewohnten Zeit am nächsten Tag einnehmen. Die Patienten sollten keine Dosis nachholen, die sie an vorherigen Tagen vergessen haben.

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 Verhütungs-

• Anweisungen für Dexamethason-Dosisanpassungen

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

Dexamethason-Dosisreduktionsstufen:

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

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

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

maßnahmen zu befolgen oder einzuhalten (siehe Abschnitt 4.4).

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Teratogenität

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

Die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms müssen für alle Patientinnen erfüllt werden, außer es liegt ein verlässlicher Nachweis vor, dass die Patientin nicht gebärfähig ist.

Kriterien für nicht gebärfähige Frauen

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

- Alter ≥ 50 Jahre und seit ≥ 1 Jahr aus natürlicher Ursache amenorrhöisch*
- Vorzeitige Ovarialinsuffizienz, bestätigt durch einen Facharzt für Gynäkologie
- Frühere bilaterale Salpingo-Oophorektomie oder Hysterektomie

- XY-Genotyp, Turner-Syndrom, Uterusagenesie

*Amenorrhö nach Tumorthherapie oder während der Stillzeit schließt Gebärfähigkeit nicht aus.

Beratung

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

- Sie versteht das zu erwartende teratogene Risiko für das ungeborene Kind
- Sie versteht die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung ohne Unterbrechung, 4 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der gesamten Dauer der Behandlung und für 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung
- Auch wenn eine gebärfähige Frau amenorrhöisch ist, muss sie alle Anweisungen für eine zuverlässige Empfängnisverhütung befolgen
- Sie muss in der Lage sein, die zuverlässigen Verhütungsmaßnahmen einzuhalten.
- Sie ist informiert und versteht die möglichen Konsequenzen einer Schwangerschaft und die Notwendigkeit sich sofort untersuchen zu lassen, falls das Risiko besteht, dass eine Schwangerschaft eingetreten ist
- Sie versteht die Notwendigkeit, die Verhütungsmaßnahmen schnellstmöglich zu beginnen, sobald nach einem negativen Schwangerschaftstest Pomalidomid an sie abgegeben wurde
- Sie versteht, dass Schwangerschaftstests notwendig sind, und stimmt zu, sich

einem solchen alle 4 Wochen zu unterziehen, außer im Fall einer bestätigten Sterilisation (Tubenligatur)

- Sie bestätigt, dass sie die Gefahren und notwendigen Vorsichtsmaßnahmen, die mit der Anwendung von Pomalidomid verbunden sind, versteht.

Der verschreibende Arzt muss bei gebärfähigen Frauen sicherstellen, dass:

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

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

- Er versteht das zu erwartende teratogene Risiko, wenn er mit einer schwangeren oder gebärfähigen Frau sexuell verkehrt
- Er versteht, dass der Gebrauch von Kondomen während der Behandlung und für 7 Tage nach einer Behandlungsunterbrechung und/oder einem Behandlungsabbruch erforderlich ist, wenn er mit einer schwangeren oder gebärfähigen Frau, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung anwendet, sexuell verkehrt. Männer mit einer Vasektomie sollten Kondome benutzen, wenn sie mit einer schwangeren Frau 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 Intrauterin-pessar
- Depot-Medroxyprogesteronacetat

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

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

Hormonimplantate und Levonorgestrel-freisetzende 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 mE./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.

Männer

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

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

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Die Patienten müssen dazu angehalten werden, dieses Arzneimittel niemals an andere Personen weiterzugeben und nicht verbrauchte Kapseln am Ende der Behandlung an ihren Apotheker zurückzugeben.

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

Aufklärungsmaterial, Beschränkungen für die Verordnung und Abgabe

Um Patienten dabei zu unterstützen, eine fetale Pomalidomid-Exposition zu verhindern, wird der Inhaber der Zulassung den Angehörigen der Heilberufe Aufklärungsmaterial zur Verfügung stellen, um die Warnungen vor der zu erwartenden Teratogenität von Pomalidomid zu verstärken, vor Beginn der Behandlung eine Empfehlung zur Empfängnisverhütung zu erteilen und Aufklärung über die Notwendigkeit von Schwangerschaftstests zu liefern. Der verschreibende Arzt muss den Patienten über das zu erwartende teratogene Risiko und die strengen Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen, wie sie im Schwangerschaftsverhütungsprogramm beschrieben sind, aufklären und die Patienten mit der entsprechenden Patienteninformationsbroschüre, einer Patientenkarte (Therapiepass) und/oder ähnlichen Materialien gemäß dem national implementierten Patientenkartensystem ausstatten. In Zusammenarbeit mit jeder zuständigen nationalen Behörde wurde ein national kontrolliertes Distributionssystem eingeführt. Das kontrollierte Distributionssystem umfasst die Verwendung einer Patientenkarte (Therapiepasses) und/oder ähnlicher Materialien zur Kontrolle der Verschreibung und/oder Abgabe, sowie die Erfassung detaillierter Angaben über die Indikation, um die Off-Label-Anwendung innerhalb des Landes zu überwachen. Es wird empfohlen den Schwangerschaftstest, die Ausstellung des Rezeptes und die Abgabe des Arzneimittels idealerweise am selben Tag durchzuführen. Die Abgabe von Pomalidomid an gebärfähige Frauen muss innerhalb von 7 Tagen nach der Verschrei-

bung 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. Das komplette 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. 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 ausge-

geschlossen. 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. Wenn erwogen wird, solche Patienten mit Pomalidomid zu behandeln, ist entsprechende Vorsicht geboten.

Tumorlyse-Syndrom

Es kann ein Tumorlyse-Syndrom auftreten. 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 wurde bei Patienten berichtet, die mit Pomalidomid behandelt wurden. 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

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.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss von IMNOVID auf andere Arzneimittel

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

Einfluss anderer Arzneimittel auf IMNOVID
Pomalidomid wird teilweise von CYP1A2 und CYP3A4/5 metabolisiert. Es ist außer-

dem 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 Exposition gegenüber Pomalidomid um 104 % mit einem 90 %-Konfidenzintervall [88 % bis 122 %] verglichen mit Pomalidomid plus Ketoconazol. Wenn starke CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin, Enoxacin und Fluvoxamin) gleichzeitig mit Pomalidomid verabreicht werden, sollten die Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

Dexamethason

Die gleichzeitige wiederholte Verabreichung 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 wiedergefunden. Wegen des Potenzials von Pomali-

domid, bei gestillten Säuglingen Nebenwirkungen auszulösen, sollte unter Berücksichtigung der Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter entschieden werden, ob das Stillen oder die Arzneimittelgabe zu unterbrechen ist.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, darunter Anämie (45,7 %), Neutropenie (45,3 %) und Thrombozytopenie (27 %); allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, darunter Fatigue (28,3 %), Pyrexie (21 %) und peripheres Ödem (13 %) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen, einschließlich Pneumonie (10,7 %). Nebenwirkungen wie periphere Neuropathie wurden von 12,3 % der Patienten gemeldet und venöse embolische oder thrombotische Ereignisse (VTE) von 3,3 % der Patienten. Die am häufigsten berichteten Grad 3 oder Grad 4 Nebenwirkungen betrafen Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wie Neutropenie (41,7 %), Anämie (27 %) und Thrombozytopenie (20,7 %); Infektionen und parasitäre Erkrankungen, einschließlich Pneumonie (9 %) sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort mit Fatigue (4,7 %), Pyrexie (3 %) und peripherem Ödem (1,3 %). Die am häufigsten gemeldete schwerwiegende Nebenwirkung war Pneumonie (9,3 %). Weitere schwerwiegende Nebenwirkungen, die gemeldet wurden, waren febrile Neutropenie (4,0 %), Neutropenie (2,0 %), Thrombozytopenie (1,7 %) und VTE (1,7 %).

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

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

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

Celgene

1 mg/2 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Teratogenität

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

Neutropenie und Thrombozytopenie

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

Systemorganklasse/ Bevorzugte Bezeichnung	Alle Nebenwirkungen/ Häufigkeit	Grad 3/4 Nebenwirkungen/ Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig Pneumonie Häufig Neutropenische Sepsis Bronchopneumonie Bronchitis Atemwegsinfektion Infektion der oberen Atemwege Nasopharyngitis	Häufig Neutropenische Sepsis Pneumonie Bronchopneumonie Atemwegsinfektion Infektion der oberen Atemwege Gelegentlich Bronchitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Neutropenie Thrombozytopenie Leukopenie Anämie Häufig Febrile Neutropenie	Sehr häufig Neutropenie Thrombozytopenie Anämie Häufig Febrile Neutropenie Leukopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Verminderter Appetit Häufig Hyperkaliämie Hyponatriämie	Häufig Hyperkaliämie Hyponatriämie Gelegentlich Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig Verwirrtheit	Häufig Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig Bewusstseinsstrübung Periphere sensorische Neuropathie Schwindel Tremor	Häufig Bewusstseinsstrübung Gelegentlich Periphere sensorische Neuropathie Schwindel Tremor
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig Vertigo	Häufig Vertigo
Gefäßerkrankungen	Häufig Tiefe Venenthrombose	Gelegentlich Tiefe Venenthrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Dyspnoe Husten Häufig Lungenembolie	Häufig Dyspnoe Gelegentlich Lungenembolie Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Diarrhoe Nausea Obstipation Häufig Erbrechen	Häufig Diarrhoe Erbrechen Obstipation Gelegentlich Nausea

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse/ Bevorzugte Bezeichnung	Alle Nebenwirkungen/ Häufigkeit	Grad 3/4 Nebenwirkungen/ Häufigkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich Hyperbilirubinämie	Gelegentlich Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig Hautausschlag Pruritus	Häufig Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig Knochenschmerzen Muskelkrämpfe	Häufig Knochenschmerzen Gelegentlich Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig Nierenversagen Harnverhalt	Häufig Nierenversagen Gelegentlich Harnverhalt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig Unterleibsschmerzen	Häufig Unterleibsschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Fatigue Pyrexie Peripheres Ödem	Häufig Fatigue Pyrexie Peripheres Ödem
Untersuchungen	Häufig Erniedrigte Neutrophilenzahl Erniedrigte Leukozytenzahl Erniedrigte Thrombozytenzahl Erhöhte Alaninaminotransferase	Häufig Erniedrigte Neutrophilenzahl Erniedrigte Leukozytenzahl Erniedrigte Thrombozytenzahl Erhöhte Alaninaminotransferase

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 tödlichen 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 ≥ 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.

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 anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

IMNOVID wurde in Dosen von bis zu 50 mg als Einmalgabe an gesunden Probanden und von 10 mg bei einmal täglicher wiederholter Anwendung an Patienten mit multiplem Myelom untersucht, ohne dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit einer Überdosierung auftraten.

Zur Behandlung einer Überdosierung mit Pomalidomid liegen keine speziellen Informationen vor. Es ist nicht bekannt, ob Pomalidomid oder seine Metaboliten dialysierbar sind. Bei Überdosierung sind unterstützende Maßnahmen angeraten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunmodulierende Mittel. ATC-Code: L04AX06.

Wirkmechanismus

Pomalidomid besitzt eine direkt gegen das Myelom gerichtete, tumorizide Wirkung, immunmodulierende Wirkungen und hemmt die durch Stromazellen vermittelte Unterstützung des Tumorzellwachstums beim multiplen Myelom. Insbesondere hemmt Pomalidomid die Proliferation und induziert die Apoptose hämatopoetischer Tumorzellen. Darüber hinaus hemmt Pomalidomid die Proliferation von Lenalidomid-resistenten Zelllinien des multiplen Myeloms und wirkt sowohl in Lenalidomid-sensitiven als auch in

Lenalidomid-resistenten Zelllinien synergistisch mit Dexamethason zur Induktion der Tumorzellapoptose. Pomalidomid verstärkt die durch T-Zellen und durch natürliche Killerzellen (NK) vermittelte Immunität und hemmt die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen (wie z. B. TNF- α und IL-6) durch Monozyten. Pomalidomid hemmt außerdem die Angiogenese durch Blockade der Migration und Adhäsion von Endothelzellen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason in einer multizentrischen, randomisierten, Open-Label-Studie der Phase III (CC-4047-MM-003), in der eine Behandlung mit Pomalidomid plus niedrig dosiertem Dexamethason (Pom + LD-Dex) mit hochdosiertem Dexamethason allein (HD-Dex) an vorbehandelten erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem 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 Wirksamkeitseindpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG-Kriterien). Beim ITT-Kollektiv betrug die mediane Dauer des PFS laut der Überprüfung des Independent Review Adjudication Committee (IRAC) basierend auf den IMWG-Kriterien 15,7 Wochen (95 % KI: 13,0; 20,1) im Pom + LD-Dex-Arm; die geschätzte 26-wöchige ereignisfreie Überlebensrate betrug 35,99 % (\pm 3,46 %). Im HD-Dex-Arm betrug die mediane Dauer des PFS 8,0 Wochen (95 % KI: 7,0; 9,0) und die geschätzte 26-wöchige ereignisfreie Überlebensrate 12,15 % (\pm 3,63 %).

Das progressionsfreie Überleben wurde anhand mehrerer relevanter Subgruppen bewertet: Geschlecht, ethnische Abstammung, ECOG-Leistungsstatus, Stratifizierungsfaktoren (Alter, Erkrankungspopulation, vorausgegangene Myelom-Behandlungen [2, >2]), ausgewählte Parameter von prognostischer Bedeutung (Beta-2-Mikroglobulin-Ausgangsspiegel, Albumin-Ausgangsspiegel, Nierenfunktionsbeeinträchtigung vor der Behandlung und zytogeneti-

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

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

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

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

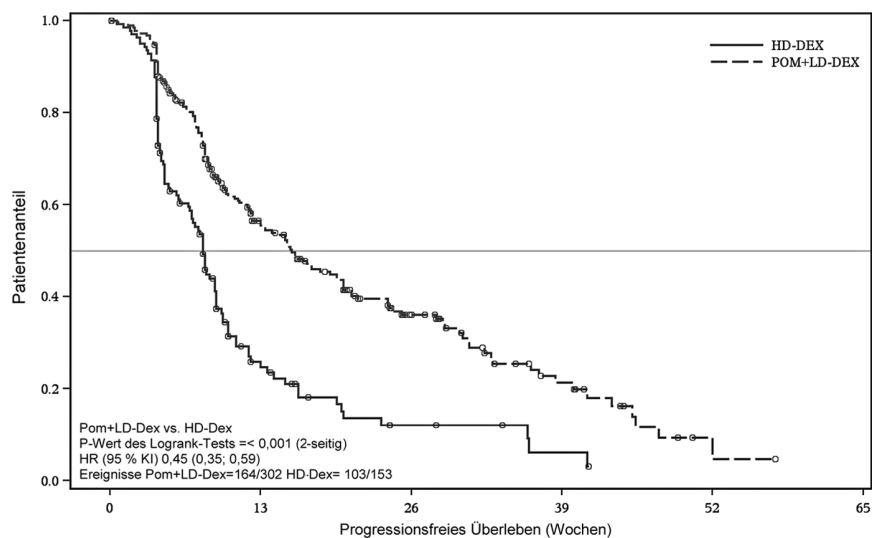
^b 95 %-Konfidenzintervall über die Dauer des medianen progressionsfreien Überlebens.

^c Basierend auf dem proportionalen Hazard-Modell nach Cox zum Vergleich der mit den Behandlungsgruppen assoziierten Hazard-Funktionen, stratifiziert nach Alter (\leq 75 vs. >75), Erkrankungen, Population (refraktär unter Lenalidomid und Bortezomib vs. nicht refraktär unter beiden Arzneimitteln) und Zahl der vorausgegangenen Myelom-Behandlungen (= 2 vs. >2).

^d Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Logrank-Test mit den gleichen Stratifizierungsfaktoren wie das obige Cox-Modell.

Stichtag: 07. Sep. 2012

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



Stichtag: 07. Sep. 2012

sches Risiko) sowie Exposition und Versagen früherer Myelom-Behandlungen. Unabhängig von der ausgewerteten Subgruppe stimmte das PFS bei beiden Behandlungsgruppen generell mit dem den ITT-Kollektivs überein.

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

Das Gesamtüberleben war der wichtigste sekundäre Studienendpunkt. Insgesamt waren 226 (74,8 %) der Pom + LD-Dex-Patienten und 95 (62,1 %) der HD-Dex-Patienten zum Stichtag der Datenerhebung (07. Sep. 2012) noch am Leben. Die Dauer

des medianen Gesamtüberlebens wurde nach den Kaplan-Meier-Projektionen für POM + LD-Dex noch nicht erreicht, wird aber erwartungsgemäß mindestens 48 Wochen betragen, was der unteren Grenze des 95 %-KI entspricht. Die Dauer des medianen Gesamtüberlebens für den HD-Dex-Arm betrug 34 Wochen (95 %-KI: 23,4; 39,9). Die ereignisfreie 1-Jahres-Überlebensrate betrug 52,6 % (\pm 5,72 %) für den Pom + LD-Dex-Arm und 28,4 % (\pm 7,51 %) für den HD-Dex-Arm. Der Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Das Gesamtüberleben des ITT-Kollektivs ist in Tabelle 2 auf Seite 8 zusammengefasst.

Tabelle 2: Gesamtüberleben: ITT-Kollektiv

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

Erklärungen: KI = Konfidenzintervall; ns = nicht schätzbar.

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

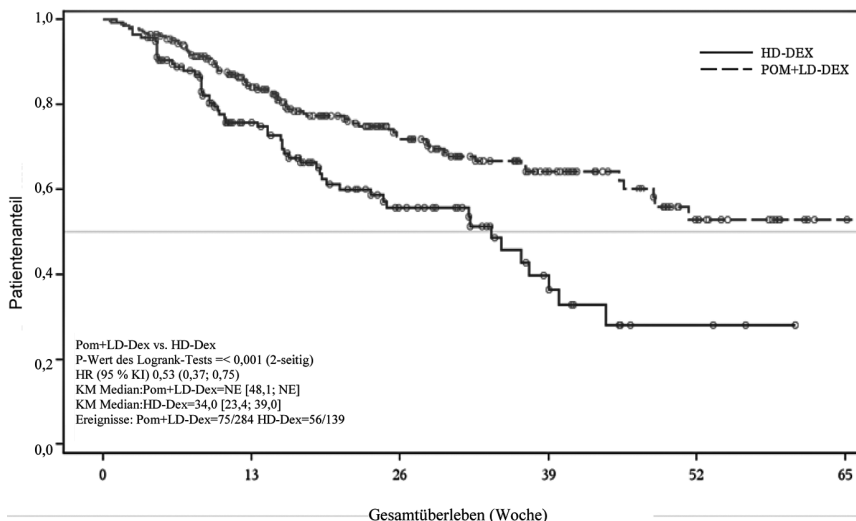
^b 95 %-Konfidenzintervall über die Dauer des medianen Gesamtüberlebens.

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

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

Stichtag: 07. Sep. 2012

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



Stichtag: 07. Sep. 2012

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).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Pomalidomid erreicht maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) zwischen 2 und 3 Stunden nach Einnahme einer oralen Einzeldosis und wird zu mindestens 73 % resorbiert. Die

systemische Exposition (AUC) von Pomalidomid nimmt annähernd linear und dosisproportional zu. Nach wiederholter Verabreichung 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 Plasma-C_{max} nimmt um etwa 25 % ab, aber die Auswirkungen auf das Gesamtausmaß der Resorption sind mit einer 8 %igen Abnahme der AUC minimal. Daher kann Pomalidomid unabhängig von den Mahlzeiten verabreicht werden.

Verteilung

Pomalidomid besitzt ein mittleres scheinbares Verteilungsvolumen (Vd/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 [¹⁴C]-Pomalidomid (2 mg) verabreicht 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 CYP3A4/4 (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 Exposition gegenüber Pomalidomid um 104 % mit einem 90 % Konfidenzintervall [88 % bis 122 %] verglichen mit Pomalidomid plus Ketoconazol. Wenn starke CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin, Enoxacin und Fluvoxamin) gleichzeitig mit Pomalidomid angewendet werden, sollten die Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

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) ausmachen.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Pomalidomid bei Kindern oder Jugendlichen (< 18 Jahre) vor.

Ältere Patienten

Es liegen keine Daten zur Pharmakokinetik bei älteren Patienten vor. 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

Es wurde keine Studie mit Pomalidomid bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es wurde keine Studie mit Pomalidomid bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität nach Mehrfachgabe

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

An Affen wurde Pomalidomid im Rahmen von Studien mit Mehrfachgabe von bis zu 9 Monaten Dauer bewertet. In diesen Studien zeigten die Affen eine größere Sensibilität gegenüber den Wirkungen von Pomalidomid als Ratten. Die bei den Affen beobachteten primären toxischen Wirkungen betrafen das hämatopoietische/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. Der NOEL lag bei 0,1 mg/kg/Tag (das 0,5-Fache der klinischen Dosis von 4 mg).

Genotoxizität/Karzinogenität

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

Fertilität und frühembryonale Entwicklung

In einer Studie an Ratten zur Fertilität und frühembryonalen Entwicklung wurde Pomalidomid männlichen und weiblichen Tieren in Dosierungen von 25, 250 und 1000 mg/kg/Tag verabreicht. Die Uterusuntersuchung am 13. Trächtigkeitstag ergab für alle Dosisstufen eine Abnahme der mittleren Anzahl überlebender Embryonen sowie vermehrte Postimplantationsverluste. Daher lag das NOEL (= No Observed Adverse Effect Level) 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 1000 mg/kg/Tag) Missbildungen oder Fehlen der Harnblase, Fehlen der Schilddrüse sowie Fusion und Fehlausrichtung lumbaler und thorakaler Wirbelelemente (Wirbelkörper- und/oder Neuralbögen) beobachtet.

In dieser Studie wurde keine maternale Toxizität beobachtet. Daher betrug das maternale NOEL 1000 mg/kg/Tag und das NOEL 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 Entwicklungsmissbildungen 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 NOEL betrug 10 mg/kg/Tag, das NOEL für die Entwicklung war < 10 mg/kg/Tag ($AUC_{24h} = 418 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ am 19. Trächtigkeitstag für die niedrigste getestete Dosis; 1-fache klinische Exposition bei der Dosis 4 mg).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Mannitol
Vorverkleisterte Stärke
Natriumstearylformurat

Kapselhülle:

Die Hülle der 1-mg-Kapsel enthält Gelatine, Titandioxid (E 171), Indigocarmin (E 132) und Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times \text{H}_2\text{O}$ (E 172) und weiße und schwarze Farbe.

Die Hülle der 2-mg-Kapsel enthält Gelatine, Titandioxid (E 171), Indigocarmin (E 132) und gelbes Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times \text{H}_2\text{O}$ (E 172), Erythrosin (E 127) und weiße Farbe. Die Hülle der 3-mg-Kapsel enthält Gelatine, Titandioxid (E 171), Indigocarmin (E 132) und gelbes Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times \text{H}_2\text{O}$ (E 172) und weiße Farbe.

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

Druckfarbe:

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

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

Die Hülle der 3-mg-Kapsel enthält: weiße Farbe – Schellack, Titandioxid (E 171), Sime-

IMNOVID®**1 mg/2 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln****Celgene**

ticon, Propylenglycol (E 1520) und Ammoniak-Lösung (E 527).

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur 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

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
05. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2013

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin