# Pomalidomid Teva Hartkapseln

ratiopharm

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

***Pomalidomid Teva 1 mg Hartkapseln***
***Pomalidomid Teva 2 mg Hartkapseln***
***Pomalidomid Teva 3 mg Hartkapseln***
***Pomalidomid Teva 4 mg Hartkapseln***

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Pomalidomid Teva 1 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält 1 mg Pomalidomid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Hartkapsel enthält 47,5 mg Lactose (als Monohydrat). Jede Hartkapsel enthält 0,0350 mg Brillantblau FCF (E133).

*Pomalidomid Teva 2 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält 2 mg Pomalidomid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Hartkapsel enthält 95 mg Lactose (als Monohydrat). Jede Hartkapsel enthält 0,0561 mg Brillantblau FCF (E133).

*Pomalidomid Teva 3 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält 3 mg Pomalidomid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Hartkapsel enthält 142,5 mg Lactose (als Monohydrat). Jede Hartkapsel enthält 0,0610 mg Brillantblau FCF (E133).

*Pomalidomid Teva 4 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält 4 mg Pomalidomid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Hartkapsel enthält 190 mg Lactose (als Monohydrat). Jede Hartkapsel enthält 0,0751 mg Brillantblau FCF (E133).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel)

*Pomalidomid Teva 1 mg Hartkapseln*
Hartgelatinekapsel mit einer Größe von ungefähr 14 mm, mit blauer, opaker Kappe und gelbem, opakem Unterteil, mit dem Aufdruck „T“ auf der Kappe und „1“ auf dem Unterteil.

*Pomalidomid Teva 2 mg Hartkapseln*
Hartgelatinekapsel mit einer Größe von ungefähr 18 mm, mit blauer, opaker Kappe und orangem, opakem Unterteil, mit dem Aufdruck „T“ auf der Kappe und „2“ auf dem Unterteil.

*Pomalidomid Teva 3 mg Hartkapseln*
Hartgelatinekapsel mit einer Größe von ungefähr 18 mm, mit blauer, opaker Kappe und grünem, opakem Unterteil, mit dem Aufdruck „T“ auf der Kappe und „3“ auf dem Unterteil.

*Pomalidomid Teva 4 mg Hartkapseln*
Hartgelatinekapsel mit einer Größe von ungefähr 18 mm, mit blauer, opaker Kappe und hellblauem, opakem Unterteil, mit dem Aufdruck „T“ auf der Kappe und „4“ auf dem Unterteil.

# 4. KLINISCHE ANGABEN

## 4.1 Anwendungsgebiete

*Pomalidomid Teva* ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.

*Pomalidomid Teva* 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.

Die Dosierung wird auf der Basis von klinischen Befunden und Laborbefunden fortgesetzt oder modifiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

*Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason*
Die empfohlene Initialdosis Pomalidomid beträgt 4 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 – 14 der sich wiederholenden 21-Tage-Zyklen.

Pomalidomid wird in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason angewendet, wie es Tabelle 1 zu entnehmen ist.
Die empfohlene Initialdosis Bortezomib beträgt 1,3 mg/m$^2$ intravenös oder subkutan einmal täglich an den Tagen, die der Tabelle 1 zu entnehmen sind. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 20 mg oral einmal täglich an den Tagen, die der Tabelle 1 zu entnehmen sind.

Die Behandlung mit Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist bis zur Krankheitsprogression anzuwenden oder bis eine nicht tolerierbare Toxizität auftritt.

**Tabelle 1: Empfohlenes Dosierungsschema für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason**

| Zyklen 1-8 | Tag (des 21-Tage-Zyklus) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 |
| Pomalidomid (4 mg) | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | | | | | | | |
| Bortezomib (1,3 mg/m$^2$) | • | | | • | | | | • | | | • | | | | | | | | | | |
| Dexamethason (20 mg) * | • | • | | • | • | | | • | • | | • | • | | | | | | | | | |

| Ab Zyklus 9 | Tag (des 21-Tage-Zyklus) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 |
| Pomalidomid (4 mg) | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | | | | | | | |
| Bortezomib (1,3 mg/m$^2$) | • | | | | | | | • | | | | | | | | | | | | | |
| Dexamethason (20 mg) * | • | • | | | | | | • | • | | | | | | | | | | | | |

* Für Patienten > 75 Jahre siehe „Besondere Patientengruppen“.

*Pomalidomid-Dosisanpassung oder -unterbrechung*

Damit ein neuer Pomalidomid-Behandlungszyklus begonnen werden kann, muss die Neutrophilenzahl bei ≥ 1 × $10^9$/l und die Thrombozytenzahl bei ≥ 50 × $10^9$/l liegen.

Tabelle 2 enthält Anweisungen für Dosisunterbrechungen oder -reduktionen bei Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Pomalidomid.
Die Dosisstufen sind in der nachfolgenden Tabelle 3 definiert.

**Tabelle 2: Anweisungen für Pomalidomid-Dosisanpassungen∞**

| **Toxizität** | **Dosisanpassung** |
|---|---|
| **Neutropenie*** <br> ANC** < 0,5 × $10^9$/l oder febrile Neutropenie (Fieber ≥ 38,5 °C und ANC < 1 × $10^9$/l) | Unterbrechung der Pomalidomid-Behandlung für den Rest des Zyklus, gefolgt von wöchentlichen Kontrollen des großen Blutbildes. |
| ANC-Wiederanstieg auf ≥ 1 × $10^9$/l | Wiederaufnahme der Pomalidomid- Behandlung mit der nächst niedrigeren Dosisstufe. |
| 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 der nächst niedrigeren Dosisstufe. |
| **Thrombozytopenie** <br> Thrombozytenzahl < 25 × $10^9$/l | Unterbrechung der Pomalidomid-Behandlung für den Rest des Zyklus, gefolgt von wöchentlichen Kontrollen des großen Blutbildes. |
| Wiederanstieg der Thrombozytenzahl auf ≥ 50 × $10^9$/l | Wiederaufnahme der Pomalidomid- Behandlung mit der nächst niedrigeren Dosisstufe. |
| 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 der nächst niedrigeren Dosisstufe. |
| **Hautausschlag** <br> Hautausschlag = Grad 2-3 | Einnahmeunterbrechung oder Absetzen der Pomalidomid-Behandlung in Erwägung ziehen. |
| Hautausschlag = Grad 4 oder Blasenbildung (einschließlich Angioödem, anaphylaktische Reaktion, exfoliativer oder bullöser Hautausschlag oder bei Verdacht auf Stevens- Johnson-Syndrom (SJS), eine toxische epidermale Nekrolyse (TEN) oder eine Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)) | Dauerhaftes Absetzen der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). |
| **Sonstige** <br> Andere in Zusammenhang mit Pomalidomid auftretende unerwünschte Ereignisse ≥ Grad 3 | Unterbrechung der Pomalidomid-Behandlung für den Rest des Zyklus. Wiederaufnahme der Behandlung im nächsten Zyklus mit der nächst niedrigeren Dosisstufe (das unerwünschte Ereignis muss abgeklungen sein oder sich zu ≤ Grad 2 verbessert haben bevor die Behandlung wieder aufgenommen werden kann). |

∞ Die Anweisungen für die Dosisanpassungen in dieser Tabelle gelten für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason und für Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason.

* Im Fall von Neutropenie sollte der Arzt die Anwendung von Wachstumsfaktoren in Erwägung ziehen.

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

**Tabelle 3: Pomalidomid-Dosisreduktion∞**

| **Dosisstufe** | **Orale Pomalidomid-Dosis** |
|---|---|
| Initialdosis | 4 mg |
| Dosisstufe -1 | 3 mg |
| Dosisstufe -2 | 2 mg |
| Dosisstufe -3 | 1 mg |

∞ Die Dosisreduktionen in dieser Tabelle gelten für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason und für Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason.

Falls nach Reduktion der Dosis auf 1 mg Nebenwirkungen auftreten, ist die Behandlung endgültig abzusetzen.

*Starke CYP1A2-Inhibitoren*
Wenn starke CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin, Enoxacin und Fluvoxamin) gleichzeitig mit Pomalidomid angewendet werden, soll die Pomalidomid-Dosis um 50 % reduziert werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

*Bortezomib-Dosisanpassung oder -unterbrechung*
Für Anweisungen bezüglich Dosisunterbrechungen oder -reduktionen bei Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Bortezomib sollen Ärzte sich an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für Bortezomib orientieren.

*Dexamethason-Dosisanpassung oder -unterbrechung*
Die Anweisungen bezüglich Dosisunterbrechungen oder -reduktionen bei Nebenwirkungen in Zusammenhang mit niedrig dosiertem Dexamethason sind den nachfolgenden Tabellen 4 und 5 zu entnehmen. Die Entscheidung bezüglich einer Dosisunterbrechung oder Wiederaufnahme der Behandlung liegt jedoch im Ermessen des behandelnden Arztes, unter Berücksichtigung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

**Tabelle 4: Anweisungen für Dexamethason-Dosisanpassungen**

| **Toxizität** | **Dosisanpassung** |
|---|---|
| Dyspepsie = Grad 1-2 | Beibehaltung der Dosis und Behandlung mit Histamin (H2)-Blockern oder Vergleichbarem. Dosisreduktion um eine Stufe bei Fortbestehen der Symptome. |
| Dyspepsie ≥ Grad 3 | Behandlungsunterbrechung bis zur Kontrolle der Symptome. Zusätzliche Anwendung von H2- Blockern oder Vergleichbarem und Wiederaufnahme der Behandlung mit der nächst niedrigeren |
| Ödem ≥ Grad 3 | Diuretikagabe nach Bedarf und Dosisreduktion um eine Stufe. |
| Verwirrtheit oder Veränderung der Stimmungslage ≥ Grad 2 | Behandlungsunterbrechung bis zum Rückgang der Symptome. Wiederaufnahme der Behandlung mit der nächst niedrigeren Dosisstufe. |
| Muskelschwäche ≥ Grad 2 | Behandlungsunterbrechung bis zu einer Muskelschwäche ≤ Grad 1. Wiederaufnahme der Behandlung mit der nächst niedrigeren Dosisstufe. |
| Hyperglykämie ≥ Grad 3 | Dosisreduktion um eine Stufe. Behandlung mit Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Mitteln je nach Bedarf. |
| Akute Pankreatitis | Absetzen von Dexamethason aus dem Behandlungsschema. |
| Sonstige Dexamethason-bedingte Nebenwirkungen ≥ Grad 3 | Absetzen der Dexamethason-Behandlung bis zum Rückgang der Nebenwirkung auf ≤ Grad 2. Wiederaufnahme der Behandlung mit der nächst niedrigeren Dosisstufe. |

Wenn das Abklingen der Toxizitäten länger als 14 Tage dauert, ist die Dexamethason-Behandlung mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufzunehmen.

**Tabelle 5: Dexamethason-Dosisreduktion**

| **Dosisstufe** | **≤ 75 Jahre**<br>**Dosis (Zyklus 1-8: Tage 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21-Tage-Zyklus**<br>**Zyklus ≥ 9: Tage 1, 2, 8, 9 eines 21-Tage-Zyklus)** | **> 75 Jahre**<br>**Dosis (Zyklus 1-8: Tage 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21-Tage-Zyklus**<br>**Zyklus ≥ 9: Tage 1, 2, 8, 9 eines 21-Tage-Zyklus)** |
|---|---|---|
| Initialdosis | 20 mg | 10 mg |
| Dosisstufe -1 | 12 mg | 6 mg |
| Dosisstufe -2 | 8 mg | 4 mg |

Dexamethason ist abzusetzen, falls Patienten ≤ 75 Jahre 8 mg nicht vertragen oder Patienten **>** 75 Jahre 4 mg nicht vertragen.

Bei dauerhaftem Absetzen einer Komponente des Behandlungsregimes liegt die weitere Anwendung der verbleibenden Arzneimittel im Ermessen des behandelnden Arztes.

*Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason*
Die empfohlene Initialdosis Pomalidomid beträgt 4 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 – 21 jedes 28-Tage-Zyklus.

Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 jedes 28-Tage-Zyklus.

Die Behandlung mit Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason ist bis zur Krankheitsprogression anzuwenden oder bis eine nicht tolerierbare Toxizität auftritt.

*Pomalidomid-Dosisanpassung oder -unterbrechung*
Anweisungen für Dosisunterbrechungen oder -reduktionen bei Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Pomalidomid sind den Tabellen 2 und 3 zu entnehmen.

*Dexamethason-Dosisanpassung oder -unterbrechung*
Anweisungen zur Dosisanpassung bei Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Dexamethason sind der Tabelle 4 zu entnehmen. Anweisungen zur Dosisreduktion bei Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Dexamethason sind der nachfolgenden Tabelle 6 zu entnehmen. Die Entscheidung bezüglich einer Dosisunterbrechung oder Wiederaufnahme der Behandlung liegt jedoch im Ermessen des behandelnden Arztes, unter Berücksichtigung der entsprechenden aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

**Tabelle 6: Dexamethason-Dosisreduktion**

| **Dosisstufe** | **≤ 75 Jahre**<br>**Tage 1, 8, 15 und 22 jedes 28-Tage-Zyklus** | **> 75 Jahre**<br>**Tage 1, 8, 15 und 22 jedes 28-Tage-Zyklus** |
|---|---|---|
| Initialdosis | 40 mg | 20 mg |
| Dosisstufe -1 | 20 mg | 12 mg |
| Dosisstufe -2 | 10 mg | 8 mg |

Dexamethason ist abzusetzen, falls Patienten ≤ 75 Jahre 10 mg nicht vertragen oder Patienten **>** 75 Jahre 8 mg nicht vertragen.

Besondere Patientengruppen
*Ältere Patienten*
Für Pomalidomid ist keine Dosisanpassung erforderlich.

*Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason*
Für Patienten > 75 Jahre gelten folgende Initialdosen von Dexamethason:

- Für Zyklen 1 bis 8: 10 mg einmal täglich an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 jedes 21-Tage- Zyklus.
- Ab Zyklus 9: 10 mg einmal täglich an den Tagen 1, 2, 8 und 9 jedes 21-Tage-Zyklus.

*Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason*

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 > 1,5 × ULN (oberer Grenzwert des Normalbereichs, *upper limit of normal range*) 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.
Pomalidomid wurde außerhalb seiner zugelassenen Anwendungsgebiete bei Kindern im Alter von 4 bis 18 Jahren mit rezidivierenden oder

progressiven Hirntumoren untersucht, jedoch ließen die Ergebnisse der Studien die Schlussfolgerung, dass der Nutzen einer solchen Anwendung die Risiken überwiegt, nicht zu. Eine Beschreibung der derzeit verfügbaren Daten ist in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 zu finden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Pomalidomid-Teva-Hartkapseln sollten jeden Tag 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 die Kapsel 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 amenorrhoisch (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, mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der gesamten Dauer der Behandlung und für mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung
- Auch wenn eine gebärfähige Frau amenorrhoisch 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 mindestens 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 für mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung und für mindestens 4 Wochen nach der Behandlung mit Pomalidomid, und selbst während einer Einnahmeunterbrechung, mindestens eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, es sei denn, die Patientin sichert eine absolute und ständige Enthaltsamkeit 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 Intrauterinpessar
- Depot-Medroxyprogesteronacetat
- Sterilisation (Tubenligatur)
- Geschlechtsverkehr ausschließlich mit einem vasektomierten Partner; die Vasektomie muss durch zwei negative Samenanalysen bestätigt sein
- Reine Progesteron-Pillen mit ovulationshemmender Wirkung (d.h. Desogestrel)

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

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

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

Schwangerschaftstest

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

Enthaltsamkeit 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 mindestens alle 4 Wochen wiederholt werden, einschließlich mindestens 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 in ihrer Apotheke zurückzugeben.

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

Angehörige der Heilberufe und Pflegekräfte müssen bei der Handhabung der Blisterpackung oder Kapseln Einweghandschuhe tragen. Schwangere oder Frauen, die schwanger sein könnten, dürfen die Blisterpackung oder Kapseln nicht handhaben (siehe Abschnitt 6.6).

Schulungsmaterialien, Einschränkungen für die Verordnung und Abgabe
Um Patienten darin zu unterstützen, eine fetale Exposition mit Pomalidomid zu vermeiden, wird der Inhaber der Zulassung den Angehörigen der Heilberufe Schulungsmaterial zur Verfügung stellen, um die Warnungen vor der zu erwartenden Teratogenität von Pomalidomid zu verstärken, vor Beginn der Behandlung eine Beratung zur Empfängnisverhütung zu führen 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 und/oder gleichwertigem Instrument ausstatten, wie mit der jeweils zuständigen nationalen Behörde abgestimmt. Es wurde ein kontrolliertes Zugangsprogramm in Zusammenarbeit mit der jeweils zuständigen nationalen Behörde implementiert, das die Verwendung einer Patientenkarte und/oder eines gleichwertigen Instruments zur Kontrolle der Verschreibung und/oder Abgabe umfasst sowie die Erfassung von Informationen 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 darf die Verschreibung, entsprechend den Dosierungsschemata für die zugelassenen Indikationen, für eine maximale Behandlungsdauer von 4 Wochen (siehe Abschnitt 4.2), bei allen anderen Patienten für eine maximale Behandlungsdauer von 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 entweder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason oder 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) (siehe Abschnitt 4.8). 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.

Erkrankung der Schilddrüse
Es wurden Fälle von Hypothyreose berichtet. Vor Behandlungsbeginn wird eine optimale Kontrolle von Begleiterkrankungen mit Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion empfohlen. Eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion vor Therapiebeginn und unter der Therapie wird empfohlen.

Periphere Neuropathie
Patienten mit fortbestehender peripherer Neuropathie ≥ 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. Kardiale Ereignisse, einschließlich kongestive Herzinsuffizienz, Lungenödem und Vorhofflimmern (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 von kardialen Ereignissen.

Tumorlysesyndrom
Bei Patienten mit einer hohen Tumorlast vor Behandlungsbeginn besteht das größte Risiko für ein Tumorlysesyndrom. 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, anaphylaktische Reaktionen 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 oder einer anaphylaktischen Reaktion 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.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Im Zusammenhang mit Pomalidomid wurde über Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie, einschließlich solchen mit tödlichem Ausgang, berichtet. Es wurde über PML mehrere Monate bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Pomalidomid berichtet. Die Fälle wurden im Allgemeinen bei Patienten berichtet, die gleichzeitig mit Dexamethason behandelt wurden oder zuvor mit einer immunsuppressiven Chemotherapie behandelt worden waren. Ärzte sollten die Patienten in regelmäßigen Abständen überwachen und PML als Differenzialdiagnose bei Patienten mit neuen oder sich verschlechternden neurologischen Symptomen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Zeichen oder Symptomen berücksichtigen. Die Patienten sollten ebenfalls angewiesen werden, ihre Partner oder Pflegepersonen über ihre Behandlung zu informieren, da diese Symptome bemerken könnten, die dem Patienten nicht bewusst sind.

Die Bewertung in Bezug auf PML sollte auf einer neurologischen Untersuchung, einer Kernspintomographie des Gehirns sowie einer Liquoranalyse auf DNS des JC-Virus (JCV) mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) oder einer Biopsie des Gehirns mit Untersuchung auf JCV beruhen. Eine negative JCV-PCR schließt PML nicht aus. Eine zusätzliche Nachbeobachtung und Bewertung kann notwendig sein, wenn keine alternative Diagnose gestellt werden kann.

Wenn PML vermutet wird, muss eine weitere Einnahme bis zum Ausschluss von PML ausgesetzt werden. Falls PML bestätigt wurde, ist Pomalidomid dauerhaft abzusetzen.

Natriumgehalt

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

Lactosegehalt

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Brillantblau FCF (E133)-Gehalt

Dieses Arzneimittel enthält den Azo-Farbstoff Brillantblau FCF (E133), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss von Pomalidomid auf andere Arzneimittel

Es wird nicht erwartet, dass Pomalidomid klinisch relevante pharmakokinetische Interaktionen durch P450-Isoenzym-Inhibition, -Induktion oder Transporterinhibition verursacht, wenn es zusammen mit Substraten dieser Enzyme oder Transporter angewendet wird. Das Potenzial für solche Interaktionen 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) bei 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 Abschnitte 4.3 und 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, Bewusstseinstrübung, 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

*Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason*

Die am häufigsten berichteten Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems waren Neutropenie (54,0 %), Thrombozytopenie (39,9 %) und Anämie (32,0 %). Weitere am häufigsten berichtete Nebenwirkungen waren periphere sensorische Neuropathie (48,2 %), Fatigue (38,8 %), Diarrhöe (38,1 %), Obstipation (38,1 %) und peripheres Ödem (36,3 %). Die am häufigsten berichteten Grad-3- oder -4-Nebenwirkungen betrafen Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wie Neutropenie (47,1 %), Thrombozytopenie (28,1 %) und Anämie (15,1 %). Die am häufigsten berichtete schwerwiegende Nebenwirkung war Pneumonie (12,2 %). Zu den weiteren schwerwiegenden gemeldeten Nebenwirkungen gehörten u.a. Pyrexie (4,3 %), Infektion der unteren Atemwege (3,6 %), Influenza (3,6 %), Lungenembolie (3,2 %), Vorhofflimmern (3,2 %) und akute Nierenschädigung (2,9 %).

*Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason*

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

Die Nebenwirkungen, die bei Patienten unter einer Behandlung mit Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason und nach der Markteinführung beobachtet wurden, sind in der nachfolgenden Tabelle 7 nach Systemorganklassen und Häufigkeit für alle Nebenwirkungen sowie für Grad-3- oder Grad-4-Nebenwirkungen aufgeführt.

Die Häufigkeiten sind gemäß den derzeit geltenden Leitlinien definiert als sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10) und gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) sowie nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 7: Nebenwirkungen (UAW), die aus klinischen Studien und nach der Markteinführung gemeldet wurden**

| **Kombinationsbehandlung** | **Pomalidomid/Bortezomib/Dexamethason** | | **Pomalidomid/Dexamethason** | |
|---|---|---|---|---|
| **Systemorganklasse/ Bevorzugte Bezeichnung** | **Alle Nebenwirkungen** | **Grad-3-/-4-Nebenwirkungen** | **Alle Nebenwirkungen** | **Grad-3-/-4-Nebenwirkungen** |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | | |
| Pneumonie | Sehr häufig | Sehr häufig | - | - |
| Pneumonie (bakterielle Infektionen, Virus- und Pilzinfektionen, einsch. opportunistischer Infektionen) | - | - | Sehr häufig | Häufig |
| Bronchitis | Sehr häufig | Häufig | Häufig | Gelegentlich |
| Infektion der oberen Atemwege | Sehr häufig | Häufig | Häufig | Häufig |
| Virusinfektion der oberen Atemwege | Sehr häufig | - | - | - |
| Sepsis | Häufig | Häufig | - | - |
| Septischer Schock | Häufig | Häufig | - | - |
| Neutropenische Sepsis | - | - | Häufig | Häufig |
| *Clostridium-difficile*-Kolitis | Häufig | Häufig | - | - |
| Bronchopneumonie | - | - | Häufig | Häufig |
| Atemwegsinfektion | Häufig | Häufig | Häufig | Häufig |
| Infektion der unteren Atemwege | Häufig | Häufig | - | - |
| Lungeninfektion | Häufig | Gelegentlich | - | - |
| Influenza | Sehr häufig | Häufig | - | - |
| Bronchiolitis | Häufig | Häufig | - | - |
| Harnwegsinfektion | Sehr häufig | Häufig | - | - |
| Nasopharyngitis | - | - | Häufig | - |
| Herpes zoster | - | - | Häufig | Gelegentlich |
| Hepatitis-B-Reaktivierung | - | - | Nicht bekannt* | Nicht bekannt* |
| **Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | | | | |
| Basalzellkarzinom | Häufig | Gelegentlich | - | - |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Basalzellkarzinom der Haut | - | - | Gelegentlich | Gelegentlich |
| Plattenepithelkarzinom der Haut | - | - | Gelegentlich | Gelegentlich |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | | |
| Neutropenie | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Thrombozytopenie | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Leukopenie | Sehr häufig | Häufig | Sehr häufig | Häufig |
| Anämie | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Febrile Neutropenie | Häufig | Häufig | Häufig | Häufig |
| Lymphopenie | Häufig | Häufig | - | - |
| Panzytopenie | - | - | Häufig* | Häufig* |
| **Erkrankungen des Immunsystems** | | | | |
| Angioödem | - | - | Häufig* | Gelegentlich* |
| Urtikaria | - | - | Häufig* | Gelegentlich* |
| Anaphylaktische Reaktion | Nicht bekannt* | Nicht bekannt* | - | - |
| Abstoßung eines transplantierten soliden Organs | Nicht bekannt* | - | - | - |
| **Endokrine Erkrankungen** | | | | |
| Hypothyreose | Gelegentlich* | - | - | - |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | | | |
| Hypokaliämie | Sehr häufig | Häufig | - | - |
| Hyperglykämie | Sehr häufig | Häufig | - | - |
| Hypomagnesiämie | Häufig | Häufig | - | - |
| Hypokalzämie | Häufig | Häufig | - | - |
| Hypophosphatämie | Häufig | Häufig | - | - |
| Hyperkaliämie | Häufig | Häufig | Häufig | Häufig |
| Hyperkalzämie | Häufig | Häufig | - | - |
| Hyponatriämie | - | - | Häufig | Häufig |
| Verminderter Appetit | - | - | Sehr häufig | Gelegentlich |
| Hyperurikämie | - | - | Häufig* | Häufig* |
| Tumorlysesyndrom | - | - | Gelegentlich* | Gelegentlich* |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | | | | |
| Schlaflosigkeit | Sehr häufig | Häufig | - | - |
| Depression | Häufig | Häufig | - | - |
| Verwirrtheit | - | - | Häufig | Häufig |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | | | | |
| Periphere sensorische Neuropathie | Sehr häufig | Häufig | Häufig | Gelegentlich |
| Schwindel | Sehr häufig | Gelegentlich | Häufig | Gelegentlich |
| Tremor | Sehr häufig | Gelegentlich | Häufig | Gelegentlich |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Synkope | Häufig | Häufig | - | - |
| Periphere sensomotorische Neuropathie | Häufig | Häufig | - | - |
| Parästhesie | Häufig | - | - | - |
| Dysgeusie | Häufig | - | - | - |
| Bewusstseinstrübung | - | - | Häufig | Häufig |
| Intrakranielle Blutung | - | - | Häufig* | Gelegentlich* |
| Schlaganfall | - | - | Gelegentlich* | Gelegentlich* |
| **Augenerkrankungen** | | | | |
| Katarakt | Häufig | Häufig | - | - |
| **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths** | | | | |
| Vertigo | - | - | Häufig | Häufig |
| **Herzerkrankungen** | | | | |
| Vorhofflimmern | Sehr häufig | Häufig | Häufig* | Häufig* |
| Herzinsuffizienz | - | - | Häufig* | Häufig* |
| Myokardinfarkt | - | - | Häufig* | Gelegentlich* |
| **Gefäßerkrankungen** | | | | |
| Tiefe Venenthrombose | Häufig | Gelegentlich | Häufig | Gelegentlich |
| Hypotonie | Häufig | Häufig | - | - |
| Hypertonie | Häufig | Häufig | - | - |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | | | | |
| Dyspnoe | Sehr häufig | Häufig | Sehr häufig | Häufig |
| Husten | Sehr häufig | - | Sehr häufig | Gelegentlich |
| Lungenembolie | Häufig | Häufig | Häufig | Gelegentlich |
| Epistaxis | - | - | Häufig* | Gelegentlich* |
| Interstitielle Lungenerkrankung | - | - | Häufig* | Gelegentlich* |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | | |
| Diarrhoe | Sehr häufig | Häufig | Sehr häufig | Häufig |
| Erbrechen | Sehr häufig | Häufig | Häufig | Häufig |
| Übelkeit | Sehr häufig | Gelegentlich | Sehr häufig | Gelegentlich |
| Obstipation | Sehr häufig | Häufig | Sehr häufig | Häufig |
| Bauchschmerzen | Sehr häufig | Häufig | - | - |
| Oberbauchschmerzen | Häufig | Gelegentlich | - | - |
| Stomatitis | Häufig | Gelegentlich | - | - |
| Mundtrockenheit | Häufig | - | - | - |
| Geblähter Bauch | Häufig | Gelegentlich | - | - |
| Gastrointestinale Blutung | - | - | Häufig | Gelegentlich |
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | | | | |
| Hyperbilirubinämie | - | - | Gelegentlich | Gelegentlich |
| Hepatitis | - | - | Gelegentlich* | - |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | | | | |
| Ausschlag | Sehr häufig | Häufig | Häufig | Häufig |
| Pruritus | - | - | Häufig | - |
| Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen | - | - | Nicht bekannt* | Nicht bekannt* |
| Toxische epidermale Nekrolyse | - | - | Nicht bekannt* | Nicht bekannt* |
| Stevens-Johnson Syndrom | - | - | Nicht bekannt* | Nicht bekannt* |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | | | | |
| Muskelschwäche | Sehr häufig | Häufig | - | - |
| Rückenschmerzen | Sehr häufig | Häufig | - | - |
| Knochenschmerzen | Häufig | Gelegentlich | Sehr häufig | Häufig |
| Muskelkrämpfe | Sehr häufig | - | Sehr häufig | Gelegentlich |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | | | |
| Akute Nierenschädigung | Häufig | Häufig | - | - |
| Chronische Nierenschädigung | Häufig | Häufig | - | - |
| Harnverhalt | Häufig | Häufig | Häufig | Gelegentlich |
| Nierenversagen | - | - | Häufig | Häufig |
| **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** | | | | |
| Unterleibsschmerzen | - | - | Häufig | Häufig |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | | |
| Fatigue | Sehr häufig | Häufig | Sehr häufig | Häufig |
| Fieber | Sehr häufig | Häufig | Sehr häufig | Häufig |
| Peripheres Ödem | Sehr häufig | Häufig | Sehr häufig | Häufig |
| Nicht herzbedingte Brustschmerzen | Häufig | Häufig | - | - |
| Ödem | Häufig | Häufig | - | - |
| **Untersuchungen** | | | | |
| Erhöhte Alaninaminotransferase | Häufig | Häufig | Häufig | Häufig |
| Gewichtsabnahme | Häufig | Häufig | - | - |
| Erniedrigte Neutrophilenzahl | - | - | Häufig | Häufig |
| Erniedrigte Leukozytenzahl | - | - | Häufig | Häufig |
| Erniedrigte Thrombozytenzahl | - | - | Häufig | Häufig |
| Erhöhter Harnsäurespiegel im Blut | - | - | Häufig* | Gelegentlich* |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | | | | |
| Sturz | Häufig | Häufig | - | - |

* Nach der Markteinführung gemeldet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt genannten Häufigkeiten sind Angaben aus klinischen Studien bei Patienten, die eine Pomalidomid-Behandlung in Kombination entweder mit Bortezomib und Dexamethason (Pom+Btz+Dex) oder mit Dexamethason (Pom+Dex) erhielten.

*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 bis zu 54,0 % der (Pom+Btz+Dex)-Patienten auf (47,1 % [Pom+Btz+Dex] waren Grad 3 oder 4). Neutropenie führte bei 0,7 % der Patienten zum Abbruch der Pomalidomid- Behandlung und war selten schwerwiegend.

Febrile Neutropenie (FN) wurde bei 3,2 % der (Pom+Btz+Dex)-Patienten und 6,7 % der (Pom+Dex)- Patienten gemeldet und war bei 1,8 % der (Pom+Btz+Dex)-Patienten und 4,0 % der (Pom+Dex)- Patienten schwerwiegend (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Thrombozytopenie trat bei 39,9 % der (Pom+Btz+Dex)-Patienten und 27,0 % der (Pom+Dex)- Patienten auf. Eine Grad-3- oder Grad-4-Thrombozytopenie kam bei 28,1 % der (Pom+Btz+Dex)- Patienten und 20,7 % der (Pom+Dex)-Patienten vor, führte bei 0,7 % der (Pom+Btz+Dex)-Patienten und 0,7 % der (Pom+Dex)-Patienten zum Absetzen von Pomalidomid und war bei 0,7 % der (Pom+Btz+Dex)-Patienten und 1,7 % der (Pom+Dex)-Patienten schwerwiegend (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Neutropenie und Thrombozytopenie traten in den ersten beiden Behandlungszyklen mit Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason oder mit Dexamethason tendenziell häufiger auf.

*Infektion*
Infektion war die am häufigsten beobachtete nicht-hämatologische Toxizität.

Eine Infektion trat bei 83,1 % der (Pom+Btz+Dex)-Patienten und 55,0 % der (Pom+Dex)-Patienten auf (34,9 % [Pom+Btz+Dex] und 24,0 % [Pom+Dex] waren Grad 3 oder 4). Infektionen der oberen Atemwege und Pneumonie waren die am häufigsten aufgetretenen Infektionen. Tödlich verlaufende Infektionen (Grad 5) traten bei 4,0 % der (Pom+Btz+Dex)-Patienten und 2,7 % der (Pom+Dex)- Patienten auf. Bei 3,6 % der (Pom+Btz+Dex)-Patienten und 2,0 % der (Pom+Dex)-Patienten führten die Infektionen zum Absetzen von Pomalidomid.

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

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) traten bei 12,2 % der (Pom+Btz+Dex)- und 3,3 % der (Pom+Dex)-Patienten auf (5,8 % [Pom+Btz+Dex] und 1,3 % [Pom+Dex] waren Grad 3 oder 4).
Schwerwiegende VTE wurden bei 4,7 % der (Pom+Btz+Dex)- und 1,7 % der (Pom+Dex)-Patienten gemeldet; es liegen keine Berichte über Reaktionen mit tödlichem Ausgang vor und die VTE führte bei bis zu 2,2 % der (Pom+Btz+Dex)-Patienten zum Absetzen von Pomalidomid.

*Periphere Neuropathie – Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason*
Patienten mit fortbestehender peripherer Neuropathie ≥ Grad 2 mit Schmerzen innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung waren aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Eine periphere Neuropathie trat bei 55,4 % der Patienten auf (10,8 % Grad 3; 0,7 % Grad 4). Die an die Exposition angepassten Raten waren in allen Behandlungsarmen vergleichbar. Bei ungefähr 30 % der Patienten, die eine periphere Neuropathie entwickelten, lag zu Behandlungsbeginn eine Vorgeschichte mit Neuropathie vor. Periphere Neuropathie führte bei etwa 14,4 % der Patienten zum Absetzen von Bortezomib, bei 1,8 % zum Absetzen von Pomalidomid sowie bei 1,8 % der Patienten zum Absetzen von Dexamethason im Pom+Btz+Dex-Arm und bei 8,9 % der Patienten im Btz+Dex-Arm.

*Periphere Neuropathie – Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason*
Patienten mit fortbestehender peripherer Neuropathie ≥ Grad 2 waren aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Eine periphere Neuropathie trat bei 12,3 % der Patienten auf (1,0 % Grad 3 oder 4). Es wurden keine schwerwiegenden Fälle von peripherer Neuropathie gemeldet und periphere Neuropathie führte bei 0,3 % der Patienten zum Absetzen der Dosis (siehe Abschnitt 4.4).

*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, anaphylaktische Reaktionen 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).

*Kinder und Jugendliche*
Die bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 4 bis 18 Jahren) mit rezidivierenden oder progressiven Hirntumoren gemeldeten Nebenwirkungen entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Pomalidomid bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

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 über:

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

### 4.9 Überdosierung

Pomalidomid wurde in Dosen von bis zu 50 mg als Einmalgabe an gesunden Probanden untersucht, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Überdosierung auftraten. Dosen bis zu einer Stärke von 10 mg bei einmal täglich wiederholter Anwendung wurden an Patienten mit multiplem Myelom untersucht, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Überdosierung auftraten. Die dosislimitierende Toxizität war eine Myelosuppression. 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.

Pomalidomid bindet direkt an das Protein Cereblon (CRBN), eine Komponente des E3-Ligase- Komplexes, der Desoxyribonukleinsäure (DNA) Damage-Binding Protein 1 (DDB1), Cullin 4 (CUL4) sowie den Cullin 1 Regulator (Roc1) umfasst, und kann die Auto-Ubiquitinierung von CRBN innerhalb des Komplexes hemmen. E3-Ubiquitin-Ligasen sind verantwortlich für die Poly- Ubiquitinierung verschiedener Substratproteine und können die pleiotropen zellulären Wirkungen, die bei der Pomalidomid-Behandlung zu beobachten sind, teilweise erklären.

*In vitro* kommt es in Gegenwart von Pomalidomid zu einer gezielten Ubiquitinierung und nachfolgendem Abbau der Substratproteine Aiolos und Ikaros, was zu direkten zytotoxischen und immunmodulierenden Wirkungen führt. *In vivo* führte die Pomalidomid-Therapie bei Patienten mit rezidiviertem Lenalidomid-refraktärem multiplem Myelom zu einer Senkung der Ikaros-Spiegel.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

*Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason*
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und niedrig dosiertem Dexamethason (Pom+Btz+LD-Dex) wurden mit Bortezomib und niedrig dosiertem Dexamethason (Btz+LD-Dex) in einer multizentrischen, randomisierten, unverblindeten, klinischen Studie der

Phase III (CC-4047-MM-007) bei vorbehandelten erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom verglichen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, einschließlich Lenalidomid, erhalten hatten, und die unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Insgesamt wurden 559 Patienten in die Studie aufgenommen und randomisiert: 281 auf den Pom+Btz+LD-Dex-Arm und 278 auf den Btz+LD-Dex-Arm. Von den Patienten waren 54 % Männer und das mediane Alter der Gesamtpopulation betrug 68 Jahre (Mindestalter; Höchstalter: 27; 89 Jahre). Etwa 70 % der Patienten waren Lenalidomid-refraktär (71,2 % im Pom+Btz+LD-Dex-Arm, 68,7 % im Btz+LD-Dex-Arm). Ungefähr 40 % der Patienten hatten ein erstes Rezidiv und etwa 73 % der Patienten waren mit Bortezomib vorbehandelt.

Die Patienten im Pom+Btz+LD-Dex-Arm erhielten 4 mg Pomalidomid oral an den Tagen 1-14 jedes 21-Tage-Zyklus. Bortezomib (1,3 mg/m$^2$/Dosis) wurde den Patienten in beiden Studienarmen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus während der Zyklen 1 bis 8 sowie an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus ab Zyklus 9 gegeben. Niedrig dosiertes Dexamethason (20 mg/Tag [≤ 75 Jahre] oder 10 mg/Tag [> 75 Jahre]) wurde Patienten in beiden Studienarmen an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-Tage-Zyklus in Zyklus 1 bis 8 gegeben und an den Tagen 1, 2, 8 und 9 jedes anschließenden 21-Tage-Zyklus ab Zyklus 9. Zur Behandlung von Toxizitäten wurden die Dosen reduziert und die Behandlung wurde vorübergehend unterbrochen oder abgesetzt, wie es jeweils erforderlich war (siehe Abschnitt 4.2).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), das von einem unabhängigen Ausschuss für die Beurteilung des Ansprechens (IRAC, *Independent Response Adjudication Committee*) gemäß den IMWG-Kriterien (*International Myeloma Working Group* (IMWG)-Kriterien) anhand der *Intent-to-Treat-Population* (ITT) bewertet wurde. Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 15,9 Monaten betrug das mediane PFS 11,20 Monate (95 %-KI: 9,66; 13,73) im Pom+Btz+LD-Dex-Arm und 7,1 Monate (95 %-KI: 5,88; 8,48) im Btz+LD-Dex-Arm.

Tabelle 8 zeigt eine Zusammenfassung der Gesamtwirksamkeitsdaten bis zum Stichtag 26. Oktober 2017. Die Kaplan-Meier-Kurve für PFS der ITT-Population ist in Abbildung 1 gezeigt.

**Tabelle 8: Zusammenfassung der gesamten Daten zur Wirksamkeit**

| | **Pom+Btz+LD-Dex (N = 281)** | **Btz+LD-Dex (N = 278)** |
|---|---|---|
| **PFS (Monate)** | | |
| Median[a] Zeit (95 %-KI)[b] | 11,20 (9,66; 13,73) | 7,10 (5,88; 8,48) |
| HR[c] (95 %-KI), p-Wert[d] | 0,61 (0,49; 0,77), < 0,0001 | |
| **ORR, n (%)** | 82,2 % | 50,0 % |
| sCR | 9 (3,2) | 2 (0,7) |
| CR | 35 (12,5) | 9 (3,2) |
| VGPR | 104 (37,0) | 40 (14,4) |
| PR | 83 (29,5) | 88 (31,7) |
| OR (95 %-KI) [e], p-Wert[f] | 5,02 (3,35; 7,52), < 0,001 | |
| **Ansprechdauer (Monate)** | | |
| Median[a] Zeit (95 %-KI)[b] | 13,7 (10,94; 18,10) | 10,94 (8,11; 14,78) |
| HR[c] (95 %-KI) | 0,76 (0,56; 1,02 | |

Btz = Bortezomib; KI = Konfidenzintervall; CR = komplette Remission; HR = Hazard Ratio; LD-Dex = niedrig dosiertes Dexamethason; OR = Odds Ratio; ORR = Gesamtansprechrate; PFS = progressionsfreies Überleben; POM = Pomalidomid; PR = Teilremission; sCR = stringente komplette Remission; VGPR = sehr gute Teilremission.

[a] Der Medianwert basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer.

[b] 95 %-KI zum Median.

[c] Basierend auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell.

[d] Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Logrank-Test.

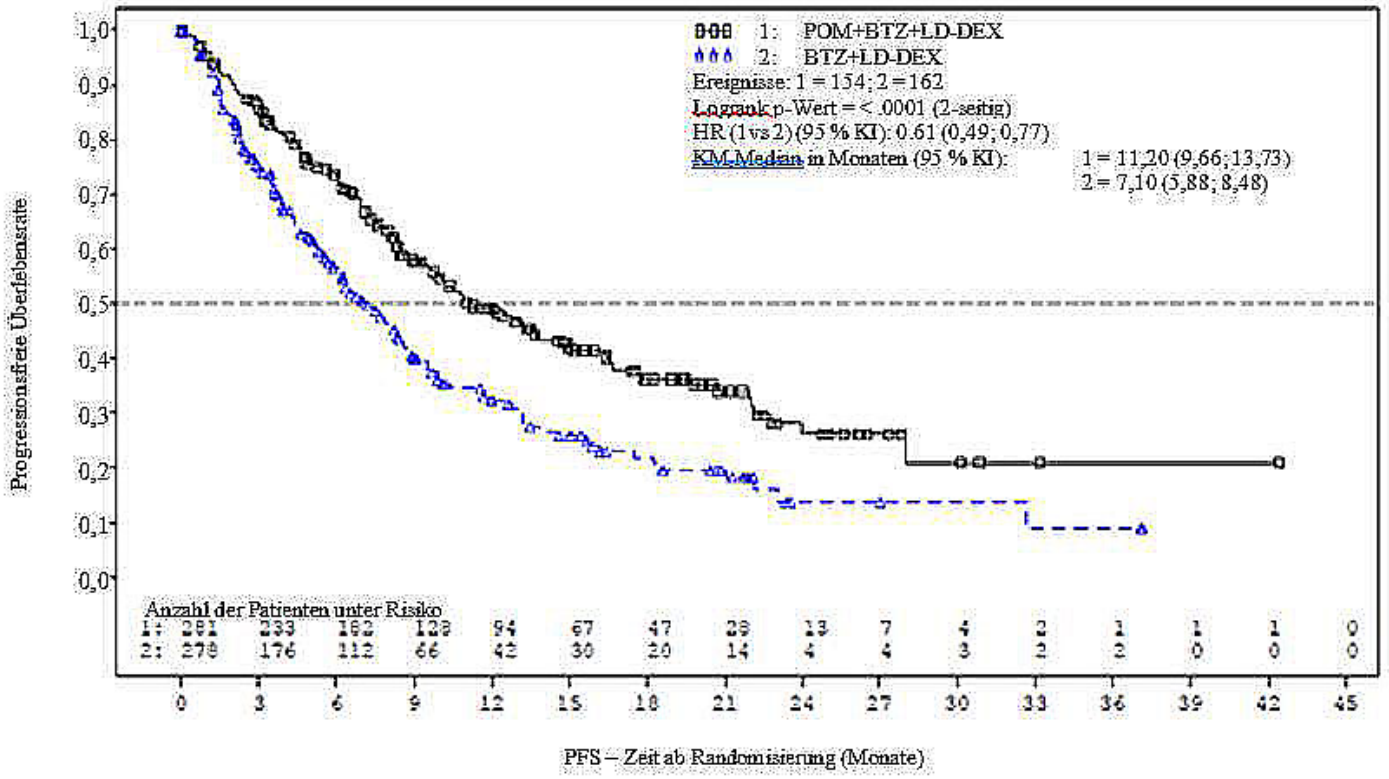
[e] Odds Ratio für Pom+Btz+LD-Dex:Btz+LD-Dex.

[f] Der p-Wert basiert auf einem CMH-Test, stratifiziert nach Alter (<=75 vs > 75), vorheriger Zahl von Antimyelom- Therapien (1 vs > 1) und dem Beta-2-Mikroglobulin-Wert beim Screening (< 3,5 mg/l versus ≥ 3,5 mg/l, ≤ 5,5 mg/l versus > 5,5 mg/l).

Die mediane Behandlungsdauer betrug 8,8 Monate (12 Behandlungszyklen) im Pom+Btz+LD-Dex- Arm und 4,9 Monate (7 Behandlungszyklen) im Btz + LD-Dex-Arm.

Bei Patienten, die nur mit einer Therapielinie vorbehandelt waren, war der PFS-Vorteil stärker ausgeprägt. Bei den Patienten, die mit einer Antimyelom-Therapie vorbehandelt waren, betrug das mediane PFS 20,73 Monate (95 %-KI: 15,11; 27,99) im Pom+Btz+LD-Dex-Arm und 11,63 Monate (95 %-KI: 7,52; 15,74) im Btz + LD-Dex-Arm. Bei der Pom+Btz+LD-Dex-Behandlung wurde eine Risikoreduktion von 46 % beobachtet (HR = 0,54; 95 %-KI: 0,36; 0,82).

**Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben basierend auf der IRAC-Bewertung des Ansprechens nach den IMWG-Kriterien (stratifizierter Logrank-Test) (ITT-Population).**




Daten-Stichtag: 26. Okt. 2017

Die Abschlussanalyse des Gesamtüberlebens (OS) zum Stichtag 13. Mai 2022 (mediane Nachbeobachtungsdauer von 64,5 Monaten) zeigte ein medianes OS des Kaplan-Meier-Schätzers von 35,6 Monaten für den Pom+Btz+LD-Dex-Arm und 31,6 Monaten für den Btz + LD-Dex-Arm; HR = 0,94; 95 %-KI: -0,77; 1,15, bei einer Gesamtereignisrate von 70,0 %. Die Analyse des OS wurde nicht angepasst, um nachfolgende Therapien zu berücksichtigen.

*Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason*

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 gemäß den Kriterien der (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 % (± 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 % (± 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 9 fasst das PFS für das ITT-Kollektiv zusammen. Die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS des ITT-Kollektivs ist in Abbildung 2 dargestellt.

**Tabelle 9: Dauer des progressionsfreien Überlebens nach Bewertung durch das IRAC auf der Grundlage der IMWG-Kriterien (stratifizierter Logrank-Test) (ITT-Kollektiv)**

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

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

[a] Der Medianwert basiert auf einer Kaplan-Meier-Schätzung.

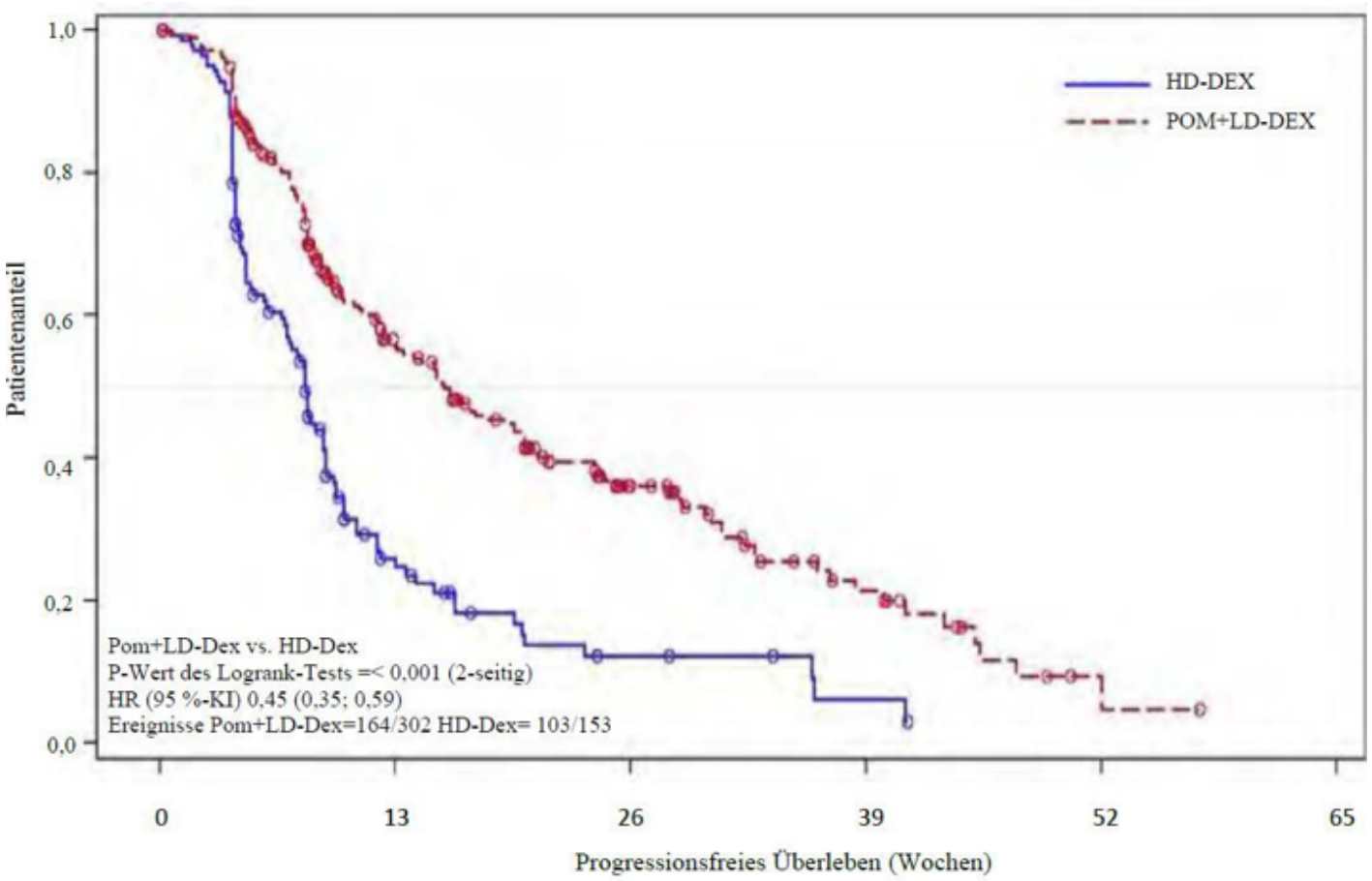
[b] 95 %-Konfidenzintervall über die Dauer des medianen progressionsfreien Überlebens.

[c] Basierend auf dem proportionalen Hazard-Modell nach Cox zum Vergleich der mit den Behandlungsgruppen assoziierten Hazard-Funktionen, stratifiziert nach Alter (≤ 75 vs. > 75), 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 2: 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 % (± 5,72 %) für den Pom+LD-Dex-Arm und 28,4 % (± 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 10 zusammengefasst. Abbildung 3 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 10: 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.

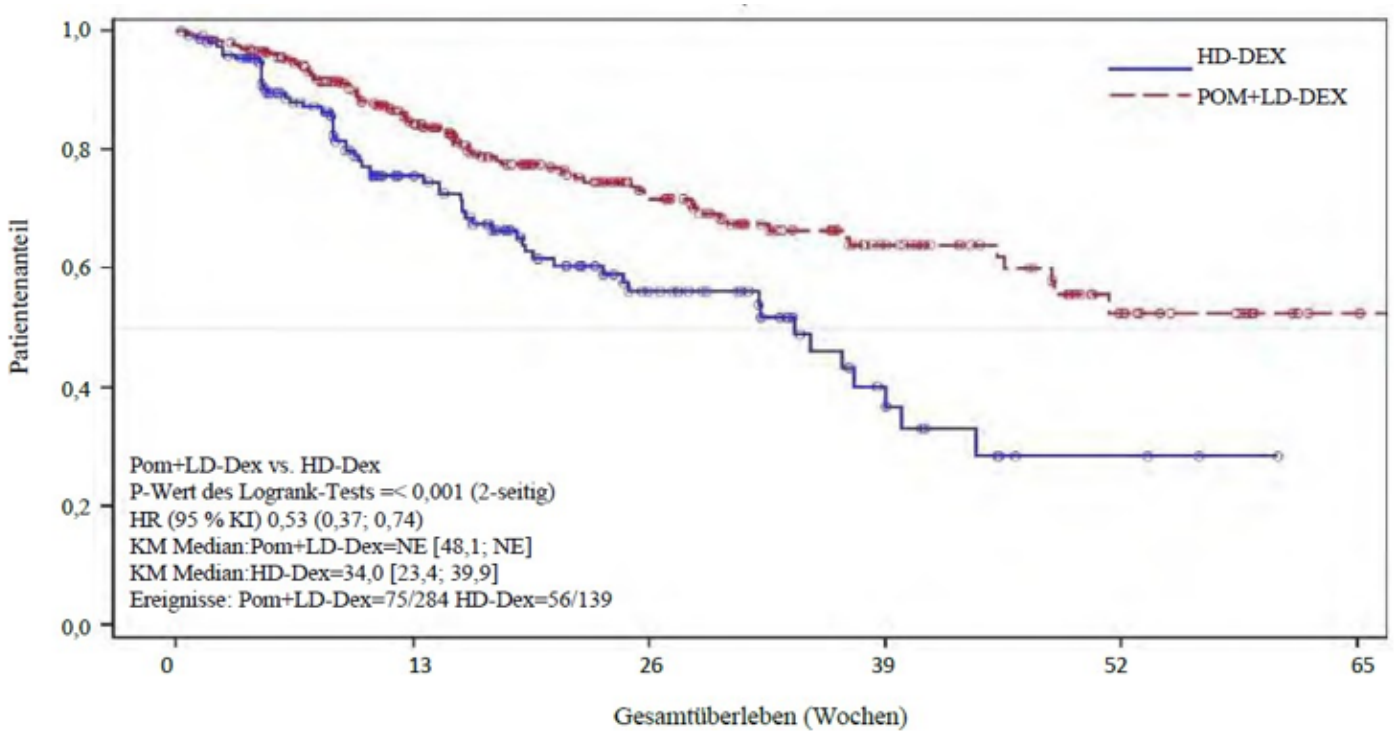
[a] Der Medianwert basiert auf einer Kaplan-Meier-Schätzung.

[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: 7. Sep. 2012

**Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (ITT-Kollektiv)**




Stichtag: 07. Sep. 2012

Kinder und Jugendliche

In einer einarmigen, unverblindeten Dosiseskalationsstudie der Phase I wurde die maximal verträgliche Dosis (*maximum tolerated dose*, MTD) und/ oder die empfohlene Phase-II-Dosis (*recommended phase 2 dose*, RP2D) von Pomalidomid bei Kindern und Jugendlichen auf 2,6 mg/m$^2$/Tag festgesetzt, die in einem sich wiederholenden 28-tägigen Zyklus an den Tagen 1 bis 21 oral eingenommen wurde.
In einer multizentrischen, unverblindeten Phase-II-Studie im Parallelgruppendesign, die mit 52 mit Pomalidomid behandelten Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 18 Jahren mit rezidivierendem oder progressivem hochgradigen Gliom, Medulloblastom, Ependymom oder diffusem intrinsischen Ponsgliom (DIPG) mit primärem Sitz im zentralen Nervensystem (ZNS) durchgeführt wurde, wurde die Wirksamkeit nicht nachgewiesen.
In der Phase-II-Studie erreichten zwei Patienten der Gruppe mit hochgradigem Gliom (N = 19) ein Ansprechen gemäß der Definition im Prüfplan – einer dieser Patienten erreichte ein partielles Ansprechen (*partial response*, PR) und der andere erreichte eine langfristig stabile Erkrankung (*stable*

*disease*, SD), was zu einem objektiven Ansprechen (*objective response*, OR) und einer Rate der langfristigen stabilen Erkrankung (SD) von 10,5 % (95 %-KI: 1,3; 33,1) führte. Ein Patient in der Ependymom-Gruppe (N = 9) erreichte eine langfristige SD, was zu einem OR und einer Rate der langfristigen SD von 11,1 % (95 %-KI: 0,3; 48,2) führte. Bei keinem der auswertbaren Patienten der Gruppe mit diffusem intrinsischen Ponsgliom (*diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG) (N = 9) oder der Gruppe mit Medulloblastom (N = 9) wurde ein bestätigtes OR oder eine langfristige SD gemeldet. Keine der 4 in dieser Phase-II-Studie untersuchten Parallelgruppen erreichte den primären Endpunkt bezüglich des objektiven Ansprechens oder der Rate einer langfristigen stabilen Erkrankung.
Das Gesamtsicherheitsprofil von Pomalidomid bei Kindern und Jugendlichen entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil bei Erwachsenen. Die Pharmakokinetik (PK)-Parameter wurden in einer integrierten PK-Analyse der Phase-I- und Phase-II-Studie beurteilt, in der festgestellt wurde, dass es keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Parametern gab, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.2).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Pomalidomid erreicht maximale Plasmakonzentrationen (Cmax) 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 (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 [$^{14}$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 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 [$^{14}$C]-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 (V2/F) hatten. In peripheren Geweben wurde Pomalidomid vorzugsweise von Tumoren aufgenommen, wobei die scheinbare periphere Distributionsclearance (Q/F) und das scheinbare periphere Distributionsvolumen (V3/F) um das 3,7-fache bzw. um das 8-fache höher waren als bei gesunden Probanden.

Kinder und Jugendliche

Nach einer einzelnen oralen Pomalidomid-Dosis bei Kindern und jungen Erwachsenen mit rezidivierendem oder progressivem primären Hirntumor lag der $T_{max}$-Median bei 2 bis 4 Stunden nach der Dosis und entsprach dem geometrischen Mittel des $C_{max}$(CV%)-Werts von 74,8 (59,4 %) ng/ml bei einer Dosisstufe von 1,9 mg/m$^2$, 79,2 (51,7 %) ng/ml bei einer Dosisstufe von 2,6 mg/m$^2$ und 104 (18,3 %) ng/ml bei einer Dosisstufe von 3,4 mg/m$^2$. $AUC_{0-24}$ und $AUC_{0-\infty}$ folgten einem ähnlichen Trend mit einer Gesamtexposition im Bereich von etwa 700 bis 800 h·ng/ml für die niedrigen 2 Dosen und etwa 1.200 h·ng/ml für die hohe Dosis. Die Schätzungen der Halbwertszeit lagen im Bereich von etwa 5 bis 7 Stunden. Es gab keine eindeutigen Trends bei der MTD, die der Stratifikation nach Alter und Steroidanwendung zugeschrieben werden können.
Insgesamt deuten die Daten darauf hin, dass die AUC nahezu proportional zur Erhöhung der Pomalidomid-Dosis anstieg, während der Anstieg der $C_{max}$ im Allgemeinen unterproportional war.

Bei 70 Patienten im Alter von 4 bis 20 Jahren wurde in einer integrierten Analyse einer Phase-I- und Phase-II-Studie bei rezidivierenden oder progressiven pädiatrischen Hirntumoren die Pharmakokinetik von Pomalidomid nach der oralen Verabreichung einer Dosisstufe von 1,9 mg/m$^2$/Tag bis 3,4 mg/m$^2$/Tag bestimmt. Die Konzentration-Zeit-Profile von Pomalidomid wurden mithilfe eines Ein- Kompartiment-PK-Modells mit einer Resorption und Eliminierung 1. Ordnung angemessen beschrieben. Pomalidomid zeigte eine lineare und zeitlich unveränderliche PK mit moderater Variabilität. Die typischen Werte der CL/F, Vc/F und Ka und Pomalidomid-Verzögerung lagen bei 3,94 l/h, 43,0 l, 1,45 h$^{-1}$ bzw. 0,454 h. Die terminale Eliminierungshalbwertszeit von Pomalidomid lag bei 7,33 Stunden. Mit Ausnahme der Körperoberfläche hatte keine der untersuchten Kovariaten, einschließlich Alter und Geschlecht, eine Auswirkung auf die PK von Pomalidomid. Obwohl die Körperoberfläche als statistisch signifikante Kovariate der CL/F und Vc/F von Pomalidomid bestimmt wurde, wurde die Auswirkung dieser auf die Expositionsparameter als nicht klinisch relevant erachtet. Im Allgemeinen gibt es keinen signifikanten Unterschied der PK von Pomalidomid zwischen Kindern und erwachsenen Patienten.

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 Kreatinin- Clearance oder die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl ≥ 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 ≥ 30 bis ≤ 45 ml/ min/1,73 m$^2$) 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 m$^2$) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die mittlere normalisierte AUC der Pomalidomid-Exposition stieg um 35,8 % mit einem KI von 90 % (7,5 % bis 70,0 %) bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, die dialysepflichtig waren (CrCl < 30 ml/ min und dialysepflichtig) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die mittleren Veränderungen der Exposition gegenüber Pomalidomid in jeder dieser Gruppen mit eingeschränkter Nierenfunktion erreichen jedoch keine Größenordnung, die Dosisanpassungen erfordern.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die pharmakokinetischen Parameter waren bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (gemäß Child-Pugh-Kriterien) mäßig verändert

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

## 5.3 Präklinische Daten zur 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. Der 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 Dosen 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 der NOAEL für diese beobachteten Effekte bei < 25 mg/kg/Tag (AUC24h – 39.960 ng•h/ml [Nanogramm•Stunde/Milliliter] für die niedrigste getestete Dosis; 99-fach höhere Exposition bei der niedrigsten getesteten Dosis im Verhältnis zu einer 4-mg-Dosis). Wenn behandelte Männchen in dieser Studie mit unbehandelten Weibchen gepaart wurden, waren alle uterinen Parameter mit den Kontrollen vergleichbar. Auf der Grundlage dieser Resultate wurden die beobachteten Effekte der Behandlung der weiblichen Tiere zugeschrieben.

Embryo-fetale Entwicklung

Pomalidomid hat sich sowohl bei Ratten als auch bei Kaninchen als teratogen erwiesen, wenn es in der Phase der wesentlichen Organogenese gegeben wird. In der Studie zur embryo-fetalen Teratogenität bei Ratten wurden auf allen Dosisstufen (25, 250 und 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 der maternale NOAEL 1.000 mg/kg/Tag und der NOAEL für Teratogenität < 25 mg/kg/Tag (AUC24h = 34.340 ng•h/ml am 17. Trächtigkeitstag für die niedrigste getestete Dosis; 85-fach höhere Exposition bei der niedrigsten getesteten Dosis im Verhältnis zur klinischen Dosis von 4 mg). Bei Kaninchen rief Pomalidomid in Dosen 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. Der maternale NOAEL betrug 10 mg/kg/Tag, der NOAEL für die Entwicklung war < 10 mg/kg/Tag (AUC24h = 418 ng•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
Lactose-Monohydrat Crospovidon Povidon Natriumdodecylsulfat
Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.)

Kapselhülle
*Pomalidomid Teva 1 mg Hartkapseln*
Gelatine Titandioxid (E 171)
Brillantblau FCF (E 133)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E 172)

*Pomalidomid Teva 2 mg Hartkapseln*
Gelatine Titandioxid (E 171)
Brillantblau FCF (E 133)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E 172) Eisen(III)-oxid (E 172)

*Pomalidomid Teva 3 mg Hartkapseln*
Gelatine Titandioxid (E 171)
Brillantblau FCF (E 133)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E 172)

*Pomalidomid Teva 4 mg Hartkapseln*
Gelatine Titandioxid (E171)
Brillantblau FCF (E 133)

Druckfarbe auf Kapsel
Schellack (E 904) Eisen(II, III)-oxid (E 172) Propylenglycol (E 1520) Kaliumhydroxid (E 525)
Ammoniak-Lösung, konzentriert (E 527)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Kapseln sind in Blisterpackungen und perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen aus PVC/PE/PVDC-Aluminium oder in Blisterpackungen und perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen aus PVC/PCTFE/PVC-Aluminium verpackt.

Packungsgrößen: 14, 14 × 1, 21, 21 × 1, 63 und 63 × 1 Kapsel.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 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 gründlich mit Wasser zu spülen.

Angehörige der Heilberufe und Pflegekräfte müssen bei der Handhabung der Blisterpackung oder Kapseln Einweghandschuhe tragen. Danach sind die Handschuhe vorsichtig auszuziehen, um Hautkontakt zu vermeiden, und in einem verschließbaren Plastikbeutel aus Polyethylen entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen. Anschließend sind die Hände gründlich mit Wasser und Seife zu waschen. Schwangere oder Frauen, die schwanger sein könnten, dürfen die Blisterpackung oder Kapseln nicht handhaben (siehe Abschnitt 4.4).

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Deutschland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Pomalidomid Teva 1 mg Hartkapseln
EU/1/24/1868/001
EU/1/24/1868/002
EU/1/24/1868/003
EU/1/24/1868/004
EU/1/24/1868/005
EU/1/24/1868/006
EU/1/24/1868/007
EU/1/24/1868/008
EU/1/24/1868/009
EU/1/24/1868/010
EU/1/24/1868/011
EU/1/24/1868/012

Pomalidomid Teva 2 mg Hartkapseln
EU/1/24/1868/013
EU/1/24/1868/014
EU/1/24/1868/015
EU/1/24/1868/016
EU/1/24/1868/017
EU/1/24/1868/018
EU/1/24/1868/019
EU/1/24/1868/020
EU/1/24/1868/021
EU/1/24/1868/022
EU/1/24/1868/023
EU/1/24/1868/024

Pomalidomid Teva 3 mg Hartkapseln
EU/1/24/1868/025
EU/1/24/1868/026
EU/1/24/1868/027
EU/1/24/1868/028

EU/1/24/1868/029
EU/1/24/1868/030
EU/1/24/1868/031
EU/1/24/1868/032
EU/1/24/1868/033
EU/1/24/1868/034
EU/1/24/1868/035
EU/1/24/1868/036

Pomalidomid Teva 4 mg Hartkapseln
EU/1/24/1868/037
EU/1/24/1868/038
EU/1/24/1868/039
EU/1/24/1868/040
EU/1/24/1868/041
EU/1/24/1868/042
EU/1/24/1868/043
EU/1/24/1868/044
EU/1/24/1868/045
EU/1/24/1868/046
EU/1/24/1868/047
EU/1/24/1868/048

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. November 2024

## 10. STAND DER INFORMATION

September 2026

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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