

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pomalidomid Viatris 1 mg Hartkapseln
Pomalidomid Viatris 2 mg Hartkapseln
Pomalidomid Viatris 3 mg Hartkapseln
Pomalidomid Viatris 4 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pomalidomid Viatris 1 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 1 mg Pomalidomid.

Pomalidomid Viatris 2 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 2 mg Pomalidomid.

Pomalidomid Viatris 3 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 3 mg Pomalidomid.

Pomalidomid Viatris 4 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 4 mg Pomalidomid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Pomalidomid Viatris 1 mg Hartkapseln

Blaue opake Kappe und hellgelbes opakes Unterteil, mit dem Aufdruck „VIATRIS“ und darunter „PM1“ in schwarzer Farbe. Die Gelatinehartkapsel ist ungefähr 15,9 mm lang.

Pomalidomid Viatris 2 mg Hartkapseln

Blaue opake Kappe und helloranges opakes Unterteil, mit dem Aufdruck „VIATRIS“ und darunter „PM2“ in schwarzer Farbe. Die Gelatinehartkapsel ist ungefähr 15,9 mm lang.

Pomalidomid Viatris 3 mg Hartkapseln

Blaue opake Kappe und hellgrünes opakes Unterteil, mit dem Aufdruck „VIATRIS“ und darunter „PM3“ in schwarzer Farbe. Die Gelatinehartkapsel ist ungefähr 18 mm lang.

Pomalidomid Viatris 4 mg Hartkapseln

Blaue opake Kappe und hellblaues opakes Unterteil, mit dem Aufdruck „VIATRIS“ und darunter „PM4“ in schwarzer Farbe. Die Gelatinehartkapsel ist ungefähr 18 mm lang.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pomalidomid Viatris 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 Viatris ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidierten 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/m² 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 $\geq 1 \times 10^9/l$ und die Thrombozytenzahl bei $\geq 50 \times 10^9/l$ 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^o

Toxizität	Dosisanpassung
<u>Neutropenie*</u> ANC** < $0,5 \times 10^9/l$ oder febrile Neutropenie (Fieber $\geq 38,5 \text{ °C}$ und $ANC < 1 \times 10^9/l$)	Unterbrechung der Pomalidomid-Behandlung für den Rest des Zyklus, gefolgt von wöchentlichen Kontrollen des großen Blutbildes.
ANC-Wiederanstieg auf $\geq 1 \times 10^9/l$	Wiederaufnahme der Pomalidomid-Behandlung mit der nächst niedrigeren Dosisstufe.
Bei jedem danach auftretenden Absinken auf $< 0,5 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Pomalidomid-Behandlung.
ANC-Wiederanstieg auf $\geq 1 \times 10^9/l$	Wiederaufnahme der Pomalidomid-Behandlung mit der nächst niedrigeren Dosisstufe.
<u>Thrombozytopenie</u> Thrombozytenzahl < $25 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Pomalidomid-Behandlung für den Rest des Zyklus, gefolgt von wöchentlichen Kontrollen des großen Blutbildes.
Wiederanstieg der Thrombozytenzahl auf $\geq 50 \times 10^9/l$	Wiederaufnahme der Pomalidomid-Behandlung mit der nächst niedrigeren Dosisstufe.
Bei jedem danach auftretenden Absinken auf $< 25 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Pomalidomid-Behandlung.
Wiederanstieg der Thrombozytenzahl auf $\geq 50 \times 10^9/l$	Wiederaufnahme der Pomalidomid-Behandlung mit der nächst niedrigeren Dosisstufe.

Toxizität	Dosisanpassung
Hautausschlag Hautausschlag = Grad 2 - 3	Einnahmeunterbrechung oder Absetzen der Pomalidomid-Behandlung in Erwägung ziehen.
Hautausschlag = Grad 4 oder Blasenbildung (einschließlich Angioödem, anaphylaktischer 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 Andere in Zusammenhang mit Pomalidomid auftretende unerwünschte Ereignisse \geq 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 \leq 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 Dyspepsie ≥ Grad 3	Beibehaltung der Dosis und Behandlung mit Histamin (H ₂)-Blockern oder Vergleichbarem. Dosisreduktion um eine Stufe bei Fortbestehen der Symptome. Behandlungsunterbrechung bis zur Kontrolle der Symptome. Zusätzliche Anwendung von H ₂ -Blockern oder Vergleichbarem und Wiederaufnahme der Behandlung mit der nächst niedrigeren Dosisstufe.
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	> 75 Jahre
	Dosis (Zyklus 1 - 8: Tage 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21-Tage-Zyklus Zyklus ≥ 9: Tage 1, 2, 8, 9 eines 21-Tage-Zyklus)	Dosis (Zyklus 1 - 8: Tage 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21-Tage-Zyklus 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 Tage 1, 8, 15 und 22 jedes 28-Tage-Zyklus	> 75 Jahre 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 x 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-Viatrix-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 amenorrhöisch (Amenorrhoe nach einer Tumorthherapie 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 amenorrhöisch ist, muss sie alle Anweisungen für eine zuverlässige Empfängnisverhütung befolgen
- Sie muss in der Lage sein, die zuverlässigen Verhütungsmaßnahmen einzuhalten
- Sie ist informiert und versteht die möglichen Konsequenzen einer Schwangerschaft und die Notwendigkeit sich sofort untersuchen zu lassen, falls das Risiko besteht, dass eine Schwangerschaft eingetreten ist
- Sie versteht die Notwendigkeit, die Behandlung schnellstmöglich zu beginnen, sobald nach einem negativen Schwangerschaftstest Pomalidomid an sie abgegeben wurde
- Sie versteht, dass Schwangerschaftstests notwendig sind, und stimmt zu, sich einem solchen 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 Enthaltensamkeit zu, die sie jeden Monat erneut bestätigen muss. Wenn keine zuverlässige Empfängnisverhütung erfolgt ist, muss die Patientin zur Beratung über Empfängnisverhütung an einen entsprechend ausgebildeten Angehörigen der Heilberufe verwiesen werden, damit mit einer Verhütung begonnen werden kann.

Die folgenden Methoden sind Beispiele für eine geeignete Empfängnisverhütung:

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

Aufgrund des erhöhten Risikos für venöse Thromboembolien bei Patienten mit multiplem Myelom, die Pomalidomid und Dexamethason einnehmen, werden kombinierte orale Kontrazeptiva nicht empfohlen (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 vaginalen Blutungen 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 Enthaltensamkeit praktizieren. Es wird empfohlen den Schwangerschaftstest, die Ausstellung des Rezeptes und die Abgabe des Arzneimittels idealerweise am selben Tag durchzuführen. Die Abgabe von Pomalidomid an gebärfähige Frauen muss innerhalb von 7 Tagen nach Verschreibung erfolgen.

Vor Beginn der Behandlung

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

Nachbeobachtung und Therapieende

Der ärztlich überwachte Schwangerschaftstest muss 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 Therapie 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 dem entsprechenden Patienteninformationsmaterial im Rahmen des national implementierten Systems ausstatten. 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 \geq Grad 2 waren von den klinischen Studien mit Pomalidomid ausgeschlossen. Wenn erwogen wird, solche Patienten mit Pomalidomid zu behandeln, ist entsprechende Vorsicht geboten.

Signifikante kardiale Dysfunktion

Patienten mit einer signifikanten kardialen Dysfunktion (dekompensierte Herzinsuffizienz [NY Heart Association Klasse III oder IV]; Myokardinfarkt innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn; instabile oder schlecht eingestellte Angina pectoris) waren von den klinischen Studien mit Pomalidomid ausgeschlossen. 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. nichtmelanozytärer 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“.

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 Transporter-inhibition 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 Stoffwechseleränderungen, erhöhte die gleichzeitige Anwendung von Fluvoxamin allein mit Pomalidomid die durchschnittliche Exposition gegenüber Pomalidomid um 125 % bei einem 90 %-Konfidenzintervall [98 % bis 157 %] verglichen mit der alleinigen Anwendung von Pomalidomid. Wenn starke CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin, Enoxacin und Fluvoxamin) gleichzeitig mit Pomalidomid angewendet werden, ist die Pomalidomid-Dosis um 50 % zu reduzieren.

Dexamethason

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Gebärfähige Frauen müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Wenn es bei einer Frau, die mit Pomalidomid behandelt wird, zu einer Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung abgebrochen und die Patientin zur Abklärung und Beratung an einen auf Teratologie spezialisierten oder hierin erfahrenen Arzt überwiesen werden. Wenn die Partnerin eines männlichen Patienten, der Pomalidomid einnimmt, schwanger wird, empfiehlt es sich, die Partnerin zur Abklärung und Beratung an einen auf Teratologie spezialisierten oder einen hierin erfahrenen Arzt zu überweisen. Pomalidomid tritt in der menschlichen Samenflüssigkeit auf. Als Vorsichtsmaßnahme müssen alle männlichen Patienten während der gesamten Therapiedauer, während Einnahmeunterbrechungen und für 7 Tage

nach Beendigung der Behandlung Kondome verwenden, wenn ihre Partnerin schwanger oder gebärfähig ist und nicht verhütet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Schwangerschaft

Es ist mit einem teratogenen Effekt von Pomalidomid beim Menschen zu rechnen. Pomalidomid ist während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen kontraindiziert, außer es sind alle Bedingungen für die Schwangerschaftsverhütung erfüllt (siehe 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, Bewusstseinstörung, Verwirrtheit und Schwindel berichtet. Patienten, die betroffen sind, sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Pomalidomid keine Fahrzeuge zu führen, keine Maschinen zu bedienen und keine gefährlichen Tätigkeiten auszuüben.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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 %), Diarrhoe (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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) 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 Systemorganklasse/ Bevorzugte Bezeichnung	Pomalidomid/Bortezomib/ Dexamethason		Pomalidomid/Dexamethason	
	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, einschließlich 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
<i>Clostridium-difficile</i> -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*

Kombinationsbehandlung	Pomalidomid/Bortezomib/ Dexamethason		Pomalidomid/Dexamethason	
Systemorganklasse/ Bevorzugte Bezeichnung	Alle Neben- wirkungen	Grad-3-/-4- Neben- wirkungen	Alle Neben- wirkungen	Grad-3-/-4- Neben- wirkungen
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	-	-	-
Bewusstseinsstrübung	-	-	Häufig	Häufig
Intrakranielle Blutung	-	-	Häufig*	Gelegentlich*
Schlaganfall	-	-	Gelegentlich*	Gelegentlich*
Augenerkrankungen				
Katarakt	Häufig	Häufig	-	-
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
Vertigo	-	-	Häufig	Häufig

Kombinationsbehandlung	Pomalidomid/Bortezomib/ Dexamethason		Pomalidomid/Dexamethason	
Systemorganklasse/ Bevorzugte Bezeichnung	Alle Neben- wirkungen	Grad-3/-4- Neben- wirkungen	Alle Neben- wirkungen	Grad-3/-4- Neben- wirkungen
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	-	-	-
Gebälther Bauch	Häufig	Gelegentlich	-	-
Gastrointestinale Blutung	-	-	Häufig	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen				
Hyperbilirubinämie	-	-	Gelegentlich	Gelegentlich
Hepatitis	-	-	Gelegentlich*	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Hautausschlag	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 Knochenkrankungen				
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

Kombinationsbehandlung	Pomalidomid/Bortezomib/ Dexamethason		Pomalidomid/Dexamethason	
Systemorganklasse/ Bevorzugte Bezeichnung	Alle Neben- wirkungen	Grad-3-/-4- Neben- wirkungen	Alle Neben- wirkungen	Grad-3-/-4- Neben- wirkungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Fatigue	Sehr häufig	Häufig	Sehr häufig	Häufig
Pyrexie	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 trat in den ersten beiden Behandlungszyklen mit Pomalidomid in Kombination mit Bortezomid und Dexamethason oder mit Dexamethason tendenziell häufiger auf.

Infektion

Infektion war die am häufigsten beobachtete nichthämatologische 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 Antikoagulanzen 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 \geq 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 \geq 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 Angioödem, 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Pomalidomid wurde in Dosen von bis zu 50 mg als Einmalgabe an gesunden Probanden 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 multiplen 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/m²/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 [\leq 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)		
Mediane ^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)		
Mediane ^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 = Gesamtansprechrates; 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.

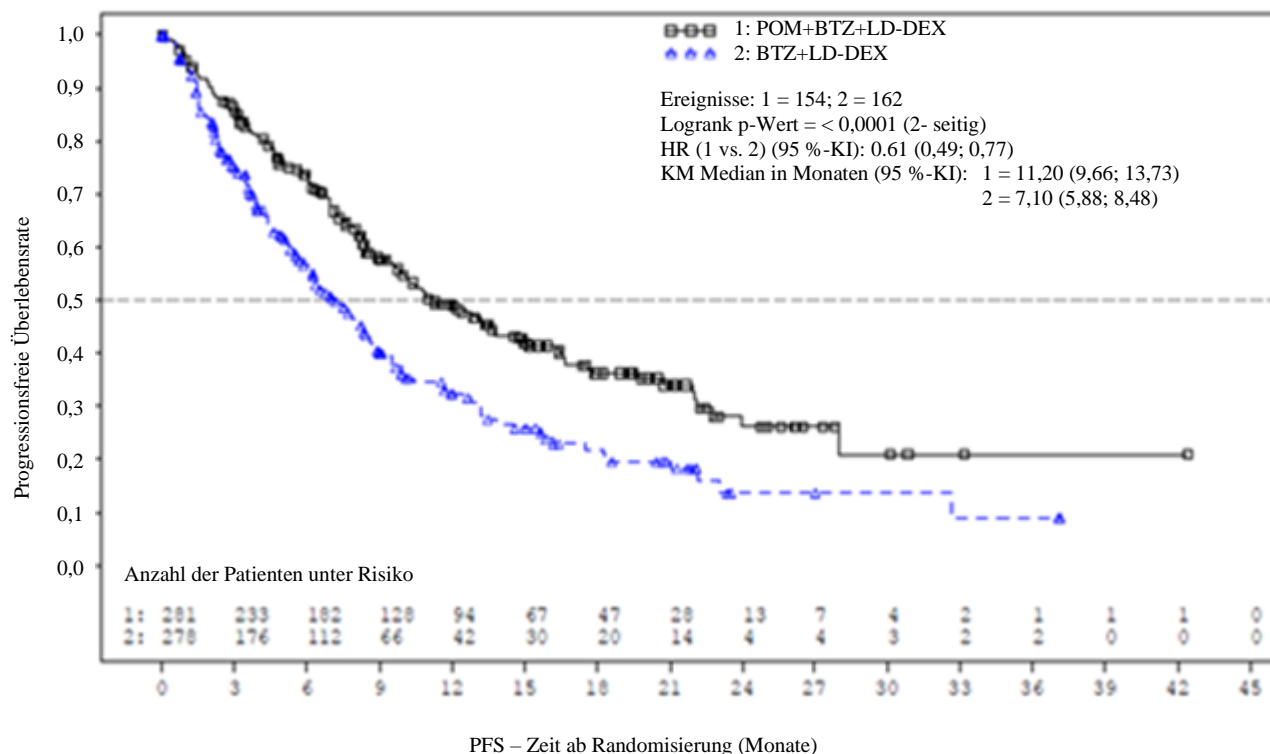
^e Odds Ratio für Pom+Btz+LD-Dex: Btz+LD-Dex.

^f Der p-Wert basiert auf einem CMH-Test, stratifiziert nach Alter (\leq 75 vs $>$ 75), vorheriger Zahl von Antimyelom-Therapien (1 vs $>$ 1) und dem Beta-2-Mikroglobulin-Wert beim Screening ($<$ 3,5 mg/l versus \geq 3,5 mg/l, \leq 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 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 weißhütig (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 % (\pm 3,46 %). Im HD-Dex-Arm betrug die mediane Dauer des PFS 8,0 Wochen (95 %-KI: 7,0; 9,0) und die geschätzte 26-wöchige ereignisfreie Überlebensrate 12,15 % (\pm 3,63 %).

Das PFS wurde anhand mehrerer relevanter Subgruppen bewertet: Geschlecht, ethnische Abstammung, ECOG-Leistungsstatus, Stratifizierungsfaktoren (Alter, Erkrankungspopulation, vorausgegangene Myelom-Behandlungen [2, > 2]), ausgewählte Parameter von prognostischer Bedeutung (Beta-2-Mikroglobulin-Ausgangsspiegel, Albumin-Ausgangsspiegel, eingeschränkte Nierenfunktion 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.

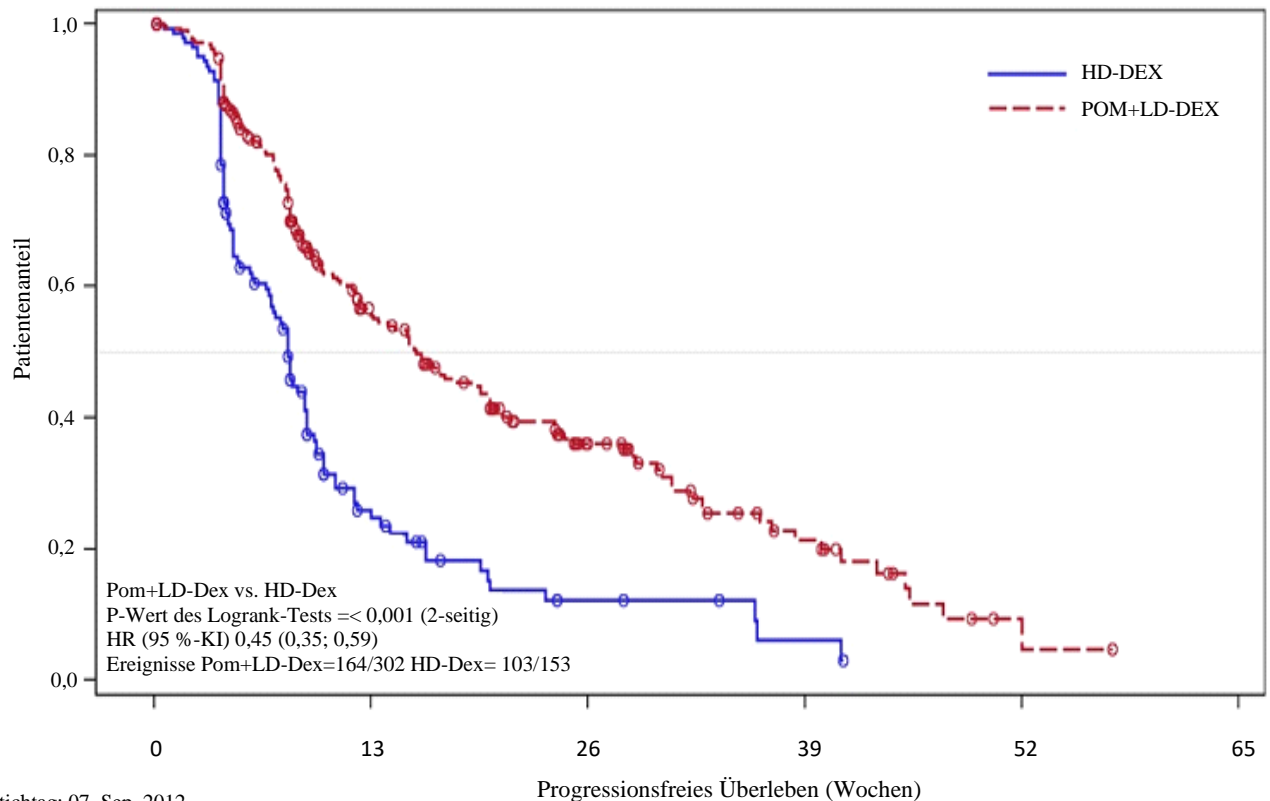
^b 95 %-Konfidenzintervall über die Dauer des medianen progressionsfreien Überlebens.

^c Basierend auf dem proportionalen Hazard-Modell nach Cox zum Vergleich der mit den Behandlungsgruppen assoziierten Hazard-Funktionen, stratifiziert nach Alter (\leq 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 % ($\pm 5,72$ %) für den Pom+LD-Dex-Arm und 28,4 % ($\pm 7,51$ %) für den HD-Dex-Arm. Der Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Das Gesamtüberleben des ITT-Kollektivs ist in Tabelle 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.

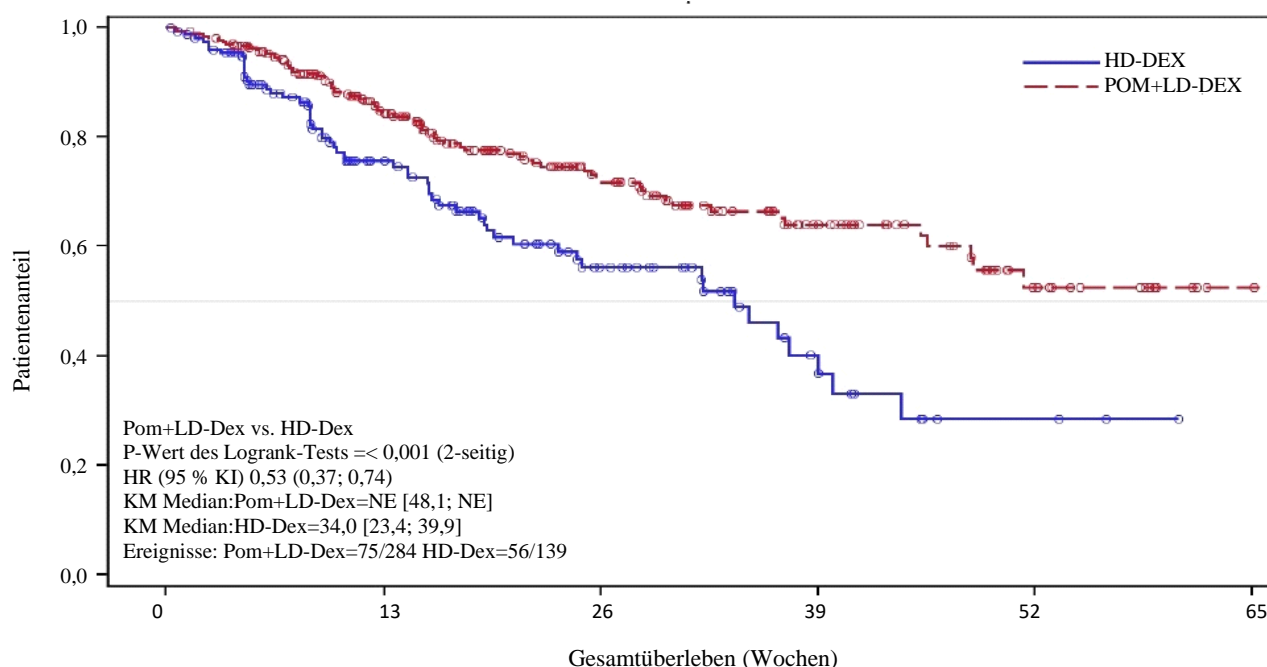
^b 95 %-Konfidenzintervall über die Dauer des medianen Gesamtüberlebens.

^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: 07. Sep. 2012

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



Stichtag: 07. Sep. 2012

Kinder und Jugendliche

In einer einarmigen, unverblindeten Dosisesskalationsstudie 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/m²/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, Ependyom oder diffusum intrinsischem Pongliom (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 (C_{max}) zwischen 2 und 3 Stunden nach Einnahme einer oralen Einzeldosis und wird zu mindestens 73 % resorbiert. Die systemische Exposition (AUC) von Pomalidomid nimmt annähernd linear und dosisproportional zu. Nach wiederholter Anwendung weist Pomalidomid in der AUC eine Kumulationsrate von 27 bis 31 % auf.

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

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

Pomalidomid die durchschnittliche Exposition gegenüber Pomalidomid um 125 % bei einem 90 %-Konfidenzintervall [98 % bis 157 %] verglichen mit der alleinigen Anwendung von Pomalidomid. Wenn starke CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin, Enoxacin und Fluvoxamin) gleichzeitig mit Pomalidomid angewendet werden, ist die Pomalidomid-Dosis um 50 % zu reduzieren. Die Anwendung von Pomalidomid bei Rauchern hatte keinen klinisch relevanten Effekt auf die Pomalidomid-Exposition verglichen mit der Pomalidomid-Exposition bei Nichtrauchern, obwohl bekannt ist, dass Tabakrauchen die CYP1A2-Isoform induziert.

Nach *In-vitro*-Daten ist Pomalidomid kein Inhibitor oder Induktor von Cytochrom-P-450-Isoenzymen und kein Inhibitor von anderen untersuchten Transportern. Es sind keine klinisch relevanten 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 multiplen Myelom mit einer medianen Plasma-Halbwertszeit von etwa 7,5 Stunden eliminiert. Pomalidomid weist eine mittlere Gesamtkörper-Clearance (CL/F) von 7 - 10 l/h auf.

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

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

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

Populationspharmakokinetik (PK)

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

Kinder und Jugendliche

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/m², 79,2 (51,7 %) ng/ml bei einer Dosisstufe von 2,6 mg/m² und 104 (18,3 %) ng/ml bei einer Dosisstufe von 3,4 mg/m². AUC_{0-24} und $AUC_{0-unendl.}$ 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/m²/Tag bis 3,4 mg/m²/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 Creatinin-Clearance oder die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl \geq 60 ml/min) nicht auffällig beeinträchtigt waren. Die mittlere normalisierte AUC der Pomalidomid-Exposition betrug 98,2 % bei einem Konfidenzintervall von 90 % [77,4 % bis 120,6 %] bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR \geq 30 bis \leq 45 ml/min/1,73 m²) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die mittlere normalisierte AUC der Exposition gegenüber Pomalidomid betrug 100,2 % bei einem Konfidenzintervall von 90 % [79,7 % bis 127,0 %] bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, die nicht dialysepflichtig waren (CrCl < 30 oder eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die mittlere normalisierte AUC der Pomalidomid-Exposition stieg um 35,8 % mit einem KI von 90 % [7,5 % bis 70,0 %] bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, die dialysepflichtig waren (CrCl < 30 ml/min und dialysepflichtig) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die mittleren Veränderungen der Exposition gegenüber Pomalidomid in jeder dieser Gruppen mit eingeschränkter Nierenfunktion erreichen jedoch keine Größenordnung, die Dosisanpassungen erfordern.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

5.3 Präklinische Daten zur 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 Futtermittelaufnahme und Gewichtsverlust). Die histopathologische Beurteilung dieser Tiere zeigte eine chronische Dickdarmentzündung sowie eine villöse Atrophie im Dünndarm. Bei 4 Affen wurde eine Staphylokokkeninfektion festgestellt; 3 dieser Tiere sprachen auf eine Antibiotikabehandlung an, 1 Tier verstarb ohne Behandlung. Darüber hinaus wurde bei einem Affen eine akute myelogene Leukämie festgestellt, die zur Tötung des Tieres führte. Die klinischen Beobachtungen und die klinische Pathologie und/oder die Knochenmarkveränderungen, die bei diesem Tier beobachtet wurden, stimmten mit einer Immunsuppression überein. Eine minimale oder leichte Gallengangsproliferation mit entsprechenden ALP- und GGT-Anstiegen wurden nach einer Dosis von 1 mg/kg/Tag ebenfalls beobachtet. Die Auswertung von Tieren, die sich wieder erholten, zeigte, dass alle behandlungsbezogenen Befunde nach 8 Wochen ohne Behandlung reversibel waren, mit Ausnahme der bei einem Tier in der Gruppe mit 1 mg/kg/Tag beobachteten intrahepatischen Gallengangsproliferation. Das NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) lag bei 0,1 mg/kg/Tag (das 0,5-Fache der klinischen Dosis von 4 mg).

Genotoxizität/Karzinogenität

Pomalidomid war in Mutationsassays an Bakterien- und Säugerzellen nicht mutagen und induzierte in humanen peripheren Blutlymphozyten keine Chromosomenaberrationen und in polychromatischen Erythrozyten im Knochenmark von Ratten, denen Dosen bis zu 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 das NOAEL für diese beobachteten Effekte bei < 25 mg/kg/Tag ($AUC_{24h} = 39\,960 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (Nanogramm•Stunde/Milliliter) für die niedrigste getestete Dosis; 99-fach höhere Exposition bei der niedrigsten getesteten Dosis im Verhältnis zu einer 4-mg-Dosis). Wenn behandelte Männchen in dieser Studie mit unbehandelten Weibchen gepaart wurden, waren alle uterinen Parameter mit den Kontrollen vergleichbar. Auf der Grundlage dieser Resultate wurden die beobachteten Effekte der Behandlung der weiblichen Tiere zugeschrieben.

Embryo-fetale Entwicklung

Pomalidomid hat sich sowohl bei Ratten als auch bei Kaninchen als teratogen erwiesen, wenn es in der Phase der wesentlichen Organogenese gegeben wird. In der Studie zur embryo-fetalen Teratogenität bei Ratten wurden auf allen Dosisstufen (25, 250 und 1 000 mg/kg/Tag) Missbildungen oder Fehlen der Harnblase, Fehlen der Schilddrüse sowie Fusion und Fehlausrichtung lumbaler und thorakaler Wirbelelemente (Wirbelkörper- und/oder Neuralbögen) beobachtet.

In dieser Studie wurde keine maternale Toxizität beobachtet. Daher betrug das maternale NOAEL 1 000 mg/kg/Tag und das NOAEL für Teratogenität < 25 mg/kg/Tag ($AUC_{24h} = 34\ 340\ \text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 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. Das maternale NOAEL betrug 10 mg/kg/Tag, das NOAEL für die Entwicklung war < 10 mg/kg/Tag ($AUC_{24h} = 418\ \text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 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

Vorverkleisterte Stärke
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Mannitol
Croscarmellose-Natrium

Kapselhülle

Pomalidomid Viatrix 1 mg, 2 mg Hartkapseln
Gelatine
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Indigocarmin (E132)

Pomalidomid Viatrix 3 mg Hartkapseln

Gelatine

Titandioxid (E171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Indigocarmin (E132)

Pomalidomid Viatrix 4 mg Hartkapseln

Gelatine

Titandioxid (E171)

Indigocarmin (E132)

Druckfarbe

Pomalidomid Viatrix 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg Hartkapseln

Schellack (gebleicht und wachsfrei)

Eisen(II,III)-oxid (E172)

Propylenglycol

Ammoniak-Lösung

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pomalidomid Viatrix ist wie folgt erhältlich:

PVC/PCTFE-Aluminium-Blisterpackung mit 14 oder 21 Hartkapseln.

Perforierte PVC/PCTFE-Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackung mit 14 x 1 oder 21 x 1 Kapseln.

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Pomalidomid Viartis 1 mg Hartkapseln

EU/1/23/1785/001
EU/1/23/1785/002
EU/1/23/1785/003
EU/1/23/1785/004

Pomalidomid Viartis 2 mg Hartkapseln

EU/1/23/1785/005
EU/1/23/1785/006
EU/1/23/1785/007
EU/1/23/1785/008

Pomalidomid Viartis 3 mg Hartkapseln

EU/1/23/1785/009
EU/1/23/1785/010
EU/1/23/1785/011
EU/1/23/1785/012

Pomalidomid Viartis 4 mg Hartkapseln

EU/1/23/1785/013
EU/1/23/1785/014
EU/1/23/1785/015
EU/1/23/1785/016

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: [TT. Monat JJJJ]

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: [TT. Monat JJJJ]

10. STAND DER INFORMATION

[MM.JJJJ]

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

ANHANG II

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

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Mylan Germany GmbH
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg
Deutschland

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.
Mylan Utca 1
Komárom
2900
Ungarn

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GEHEMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

1. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat die Einzelheiten eines kontrollierten Zugangsprogramms mit den zuständigen nationalen Behörden abzustimmen und muss dieses Programm national umsetzen, um zu gewährleisten, dass:
 - vor der Verschreibung (wo zutreffend, und nach Abstimmung mit der zuständigen nationalen Behörde, vor der Abgabe) allen Angehörigen der Heilberufe, die beabsichtigen, Pomalidomid zu verschreiben (und abzugeben), das Informationsmaterial für die Angehörigen der Heilberufe zur Verfügung gestellt wird, das Folgendes enthält:
 - Informationsbroschüre für die Angehörigen der Heilberufe
 - Informationsbroschüren für Patienten
 - Patientenkarten
 - Risikoaufklärungsblätter
 - Informationen darüber, wo die aktuelle Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu finden ist
2. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat in jedem Mitgliedsstaat ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm zu implementieren. Die Details des Schwangerschaftsverhütungsprogramms sind mit den zuständigen nationalen Behörden eines jeden Mitgliedsstaats abzustimmen und vor der Markteinführung des Arzneimittels umzusetzen.
3. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll vor der Markteinführung des Arzneimittels den Inhalt des Informationsmaterials für die Angehörigen der Heilberufe mit der zuständigen nationalen Behörde in jedem Mitgliedsstaat abstimmen und sicherstellen, dass die Materialien die nachstehend beschriebenen Hauptelemente enthalten.
4. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll die Implementierung eines kontrollierten Zugangsprogramms in jedem Mitgliedsstaat vereinbaren.

Einzubeziehende Hauptelemente

Informationsmaterial für die Angehörigen der Heilberufe

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

Informationsbroschüre für die Angehörigen der Heilberufe

- Kurzer Hintergrund zu Pomalidomid
- Verschreibung für eine maximale Dauer von:
 - 4 Wochen für gebärfähige Frauen
 - 12 Wochen für Männer und nicht gebärfähige Frauen
- Die Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu vermeiden, aufgrund der Teratogenität von Pomalidomid bei Tieren und des zu erwartenden teratogenen Effekts von Pomalidomid bei Menschen
- Anweisung zur Handhabung der Blisterpackung oder Kapseln von Pomalidomid Viatrix für Angehörige der Heilberufe und Pflegekräfte
- Auflagen für den Angehörigen der Heilberufe, der beabsichtigt, Pomalidomid zu verschreiben oder abzugeben.
 - Die Notwendigkeit, dem Patienten ausführliche Auskünfte und Beratung anzubieten
 - Patienten sollen in der Lage sein, die Bedingungen für die sichere Anwendung von Pomalidomid zu erfüllen
 - Die Notwendigkeit, den Patienten eine entsprechende Informationsbroschüre für Patienten, eine Patientenkarte und/oder ein gleichwertiges Hilfsmittel zur Verfügung zu stellen
- **Sicherheitshinweise für alle Patienten**
 - Beschreibung und Behandlung einer Thrombozytopenie, einschließlich der Inzidenzraten aus klinischen Studien
 - Beschreibung und Behandlung einer Herzinsuffizienz

- Lokale länderspezifische Regelungen für die Verschreibung und Abgabe von Pomalidomid
- Dass alle nicht verbrauchten Kapseln am Ende der Behandlung in der Apotheke zurückzugeben sind
- Dass die Patienten während der Behandlung (und auch während Behandlungsunterbrechungen) sowie für mindestens 7 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Pomalidomid Viatrix kein Blut spenden dürfen
- Beschreibung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms und Einteilung der Patienten basierend auf Geschlecht und Gebärfähigkeit
 - Algorithmus für die Umsetzung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms
 - Definition für gebärfähige Frauen und Maßnahmen, die der Verschreiber im Zweifelsfall ergreifen soll
- Sicherheitshinweise für gebärfähige Frauen
 - Die Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu vermeiden
 - Beschreibung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms
 - Die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung (auch wenn die Frau amenorrhöisch ist) und die Definition einer zuverlässigen Empfängnisverhütung
 - Dass sie, falls sie ihre Verhütungsmethode ändern oder absetzen muss, folgende Personen über Folgendes informieren muss:
 - den Arzt, der ihr die Verhütungsmethode verschrieben hat, dass sie Pomalidomid einnimmt
 - den Arzt, der ihr Pomalidomid verschrieben hat, dass sie ihre Verhütungsmethode abgesetzt oder geändert hat
 - Vorschrift für die Durchführung von Schwangerschaftstests
 - Beratung über geeignete Tests
 - Vor Behandlungsbeginn
 - Während der Behandlung, basierend auf der Verhütungsmethode
 - Nach Ende der Behandlung
 - Die Notwendigkeit, bei Verdacht auf eine Schwangerschaft die Behandlung mit Pomalidomid sofort abubrechen
 - Die Notwendigkeit, bei Verdacht auf eine Schwangerschaft sofort den behandelnden Arzt zu informieren
- Sicherheitshinweise für Männer
 - Die Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu vermeiden
 - Die Notwendigkeit, Kondome zu verwenden, wenn die Sexualpartnerin schwanger oder eine gebärfähige Frau ist, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung anwendet (auch wenn sich der Mann einer Vasektomie unterzogen hat)
 - Während der Pomalidomid-Behandlung
 - Für eine Woche nach der letzten Dosis
 - Während der Therapie (und auch während Behandlungsunterbrechungen) sowie für 7 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Pomalidomid keinen Samen bzw. kein Sperma zu spenden
 - Sofort den behandelnden Arzt zu informieren, wenn seine Partnerin, während er Pomalidomid einnimmt oder kurz nachdem er damit aufgehört hat, schwanger wird
- Maßnahmen im Falle einer Schwangerschaft
 - Anweisungen, bei Verdacht auf eine Schwangerschaft einer Patientin die Behandlung mit Pomalidomid sofort abubrechen
 - Die Notwendigkeit, die Patientin zur Beurteilung und Beratung an einen in der Teratologie und zugehöriger Diagnose spezialisierten bzw. erfahrenen Arzt zu überweisen
 - Lokale Kontaktdaten für sofortige Meldungen bei Verdacht auf Schwangerschaft
 - Formular zur Meldung von Schwangerschaften

- Lokale Kontaktdaten für die Meldung von Nebenwirkungen

Informationsbroschüren für Patienten

Die Informationsbroschüre für Patienten soll es in 3 Ausführungen geben:

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

Alle Broschüren für Patienten sollen folgende Informationen enthalten:

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

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

In der Broschüre für gebärfähige Patientinnen

- Die Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu vermeiden
- Beschreibung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms
- Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung und Definition einer zuverlässigen Empfängnisverhütung
- Dass sie, falls sie ihre Verhütungsmethode ändern oder absetzen muss, folgende Personen über Folgendes informieren muss:
 - den Arzt, der ihr die Verhütungsmethode verschrieben hat, dass sie Pomalidomid einnimmt
 - den Arzt, der ihr Pomalidomid verschrieben hat, dass sie ihre Verhütungsmethode abgesetzt oder geändert hat
- Vorschrift für die Durchführung von Schwangerschaftstests
 - Vor Behandlungsbeginn
 - Während der Behandlung (und auch während Behandlungsunterbrechungen) mindestens alle 4 Wochen, außer im Fall einer bestätigten Sterilisation (Tubenligatur)
 - Nach Ende der Behandlung
- Die Notwendigkeit, bei Verdacht auf eine Schwangerschaft die Behandlung mit Pomalidomid sofort abzubrechen
- Die Notwendigkeit, bei Verdacht auf eine Schwangerschaft sofort ihren Arzt zu informieren

In der Broschüre für männliche Patienten

- Die Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu vermeiden
- Die Notwendigkeit, Kondome zu verwenden, wenn die Sexualpartnerin schwanger oder eine gebärfähige Frau ist, die keine Empfängnisverhütung anwendet (auch wenn sich der Mann einer Vasektomie unterzogen hat)
 - Während der Pomalidomid-Behandlung (und auch während Behandlungsunterbrechungen)
 - Für 7 Tage nach der letzten Dosis

- Dass er sofort seinen behandelnden Arzt informieren muss, wenn seine Partnerin schwanger wird
- Dass er während der Therapie (und auch während Behandlungsunterbrechungen) sowie 7 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Pomalidomid keinen Samen bzw. kein Sperma spenden darf

Patientenkarte oder gleichwertiges Hilfsmittel

Die Patientenkarte soll folgende Elemente enthalten:

- Nachweis, dass eine angemessene Beratung stattgefunden hat
- Dokumentation über den Gebärfähigkeitsstatus
- Kontrollkästchen (oder Ähnliches), das der Arzt abhakt, um zu bestätigen, dass die Patientin eine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet (wenn es sich um eine gebärfähige Patientin handelt)
- Zeitpunkt und Ergebnisse der Schwangerschaftstests

Risikoaufklärungsblätter

Die Risikoaufklärungsblätter soll es in 3 Ausführungen geben:

- Gebärfähige Frauen
- Nicht gebärfähige Frauen
- Männliche Patienten

Alle Risikoaufklärungsblätter sollen die folgenden Elemente beinhalten:

- Warnhinweis zur Teratogenität
- Patienten erhalten vor der Einleitung der Behandlung eine angemessene Beratung
- Einverständniserklärung des Patienten bezüglich des Risikos von Pomalidomid und der Maßnahmen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms
- Datum der Aufklärung
- Patientenangaben, -unterschrift und Datum
- Verschreibername, -unterschrift und Datum
- Ziel dieses Dokuments wie im Schwangerschaftsverhütungsprogramms angegeben: „Das Ziel des Formblatts zum Therapiebeginn ist der Schutz des Patienten und – falls zutreffend – des Fetus, indem sichergestellt wird, dass die Patienten das Risiko der Teratogenität und anderer mit der Einnahme von Pomalidomid im Zusammenhang stehender Nebenwirkungen vollständig verstehen und ausreichend darüber informiert sind. Das Formblatt ist kein Vertrag und entbindet niemanden von seiner/ihrer Verantwortung hinsichtlich der sicheren Anwendung des Arzneimittels und der Verhinderung einer fetalen Exposition.“

Risikoaufklärungsblätter für gebärfähige Patientinnen sollen zusätzlich Folgendes enthalten:

- Bestätigung, dass folgende Themen mit dem Arzt besprochen wurden:
 - Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu verhindern
 - dass sie, falls sie schwanger ist oder plant, schwanger zu werden, Pomalidomid nicht einnehmen darf
 - dass sie die Notwendigkeit versteht, Pomalidomid während der Schwangerschaft zu vermeiden und dass sie ab mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der gesamten Behandlungsdauer sowie bis mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung ohne Unterbrechung zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden muss
 - dass sie, falls sie ihre Verhütungsmethode ändern oder absetzen muss, folgende Personen über Folgendes informieren muss:
 - den Arzt, der ihr die Verhütungsmethode verschrieben hat, dass sie Pomalidomid Viatrix einnimmt
 - den Arzt, der ihr Pomalidomid Viatrix verschrieben hat, dass sie ihre Verhütungsmethode abgesetzt oder geändert hat
 - die Notwendigkeit für Schwangerschaftstests, d. h. vor der Behandlung, mindestens alle 4 Wochen während der Behandlung und nach Beendigung der Behandlung

- die Notwendigkeit, Pomalidomid Viatris sofort abzusetzen, wenn der Verdacht auf eine Schwangerschaft besteht
- die Notwendigkeit, bei Verdacht auf eine Schwangerschaft sofort ihren Arzt zu informieren
- dass sie das Arzneimittel mit keiner anderen Person teilen darf
- dass sie während der Behandlung (einschließlich während Behandlungsunterbrechungen) und für mindestens 7 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Pomalidomid Viatris kein Blut spenden darf
- dass sie nicht verwendete Kapseln am Ende der Behandlung in der Apotheke zurückgeben muss

Risikoaufklärungsblätter für nicht gebärfähige Patientinnen sollen zusätzlich Folgendes enthalten:

- Bestätigung, dass folgende Themen mit dem Arzt besprochen wurden:
 - dass sie das Arzneimittel mit keiner anderen Person teilen darf
 - dass sie während der Behandlung (einschließlich während Behandlungsunterbrechungen) und für mindestens 7 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Pomalidomid Viatris kein Blut spenden darf
 - dass sie nicht verwendete Kapseln am Ende der Behandlung in der Apotheke zurückgeben muss

Risikoaufklärungsblätter für männliche Patienten sollen zusätzlich Folgendes enthalten:

- Bestätigung, dass folgende Themen mit dem Arzt besprochen wurden:
 - Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu verhindern
 - dass Pomalidomid in der Samenflüssigkeit wiedergefunden wird, und die Notwendigkeit für die Verwendung von Kondomen, wenn die Sexualpartnerin schwanger oder eine gebärfähige Frau ist, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet (auch wenn sich der Mann einer Vasektomie unterzogen hat)
 - dass er sofort seinen behandelnden Arzt informieren muss, wenn seine Partnerin schwanger wird und stets ein Kondom benutzen muss
 - dass er das Arzneimittel mit keiner anderen Person teilen darf
 - dass er während der Behandlung (und auch während Behandlungsunterbrechungen) und für mindestens 7 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Pomalidomid Viatris kein Blut, keinen Samen bzw. kein Sperma spenden darf
 - dass er nicht verwendete Kapseln am Ende der Behandlung in der Apotheke zurückgeben muss

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pomalidomid Viatris 1 mg Hartkapseln
Pomalidomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 1 mg Pomalidomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

14 Hartkapseln
14 x 1 Hartkapseln
21 Hartkapseln
21 x 1 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

WARNHINWEIS: Risiko für schwere, angeborene Fehlbildungen. Nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit anwenden. Sie müssen sich an das Pomalidomid Viatris Schwangerschaftsverhütungsprogramm halten.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

Nicht verwendetes Arzneimittel ist in der Apotheke zurückzugeben.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1785/001
EU/1/23/1785/002
EU/1/23/1785/003
EU/1/23/1785/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Pomalidomid Viatriis 1 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pomalidomid Viatris 1 mg Kapseln
Pomalidomid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Viatris

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pomalidomid Viatris 2 mg Hartkapseln
Pomalidomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 2 mg Pomalidomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

14 Hartkapseln
14 x 1 Hartkapseln
21 Hartkapseln
21 x 1 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

WARNHINWEIS: Risiko für schwere, angeborene Fehlbildungen. Nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit anwenden. Sie müssen sich an das Pomalidomid Viatris Schwangerschaftsverhütungsprogramm halten.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

Nicht verwendetes Arzneimittel ist in der Apotheke zurückzugeben.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1785/005
EU/1/23/1785/006
EU/1/23/1785/007
EU/1/23/1785/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Pomalidomid Viartis 2 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pomalidomid Viatris 2 mg Kapseln
Pomalidomid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Viatris

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pomalidomid Viatris 3 mg Hartkapseln
Pomalidomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 3 mg Pomalidomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

14 Hartkapseln
14 x 1 Hartkapseln
21 Hartkapseln
21 x 1 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

WARNHINWEIS: Risiko für schwere, angeborene Fehlbildungen. Nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit anwenden. Sie müssen sich an das Pomalidomid Viatris Schwangerschaftsverhütungsprogramm halten.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

Nicht verwendetes Arzneimittel ist in der Apotheke zurückzugeben.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1785/009
EU/1/23/1785/010
EU/1/23/1785/011
EU/1/23/1785/012

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Pomalidomid Viartis 3 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pomalidomid Viatris 3 mg Kapseln

Pomalidomid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Viatris

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pomalidomid Viatris 4 mg Hartkapseln
Pomalidomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 4 mg Pomalidomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

14 Hartkapseln
14 x 1 Hartkapseln
21 Hartkapseln
21 x 1 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

WARNHINWEIS: Risiko für schwere, angeborene Fehlbildungen. Nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit anwenden. Sie müssen sich an das Pomalidomid Viatris Schwangerschaftsverhütungsprogramm halten.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

Nicht verwendetes Arzneimittel ist in der Apotheke zurückzugeben.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1785/013
EU/1/23/1785/014
EU/1/23/1785/015
EU/1/23/1785/016

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Pomalidomid Viartis 4 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pomalidomid Viatris 4 mg Kapseln
Pomalidomid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Viatris

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Pomalidomid Viatris 1 mg Hartkapseln
Pomalidomid Viatris 2 mg Hartkapseln
Pomalidomid Viatris 3 mg Hartkapseln
Pomalidomid Viatris 4 mg Hartkapseln

Pomalidomid

Es ist zu erwarten, dass Pomalidomid Viatris schwere, angeborene Fehlbildungen verursacht und möglicherweise zum Tod eines ungeborenen Kindes führt.

- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten.
- Sie müssen die in dieser Packungsbeilage angegebenen Anweisungen zur Empfängnisverhütung unbedingt befolgen.

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Pomalidomid Viatris und wofür wird es angewendet?

Was ist Pomalidomid Viatris?

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

Wofür wird Pomalidomid Viatris angewendet?

Pomalidomid Viatris wird zur Behandlung Erwachsener angewendet, die an einer als „multiples Myelom“ bezeichneten Krebserkrankung leiden.

Pomalidomid Viatris wird entweder zusammen mit:

- **zwei anderen Arzneimitteln** mit den Namen „Bortezomib“ (ein chemotherapeutisches Arzneimittel) und „Dexamethason“ (ein entzündungshemmendes Arzneimittel) bei Betroffenen angewendet, die mindestens eine andere Behandlung, einschließlich Lenalidomid, erhalten haben.

oder

- **einem anderen Arzneimittel** mit dem Namen „Dexamethason“ bei Betroffenen angewendet, deren Myelom sich verschlimmert hat, trotz Anwendung von mindestens zwei anderen Behandlungen, einschließlich Lenalidomid und Bortezomib.

Was ist ein multiples Myelom?

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

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

Wie wirkt Pomalidomid Viatrix?

Pomalidomid Viatrix wirkt auf unterschiedliche Art und Weise:

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

Nutzen der Anwendung von Pomalidomid Viatrix zusammen mit Bortezomib und Dexamethason

Wenn Pomalidomid zusammen mit Bortezomib und Dexamethason bei Betroffenen angewendet wird, die mindestens eine andere Behandlung erhalten haben, kann es die Verschlechterung des multiplen Myeloms aufhalten:

- Zusammen mit Bortezomib und Dexamethason stoppte Pomalidomid das Wiederauftreten des multiplen Myeloms im Durchschnitt für bis zu 11 Monate – im Vergleich zu 7 Monaten bei denjenigen Patienten, die nur mit Bortezomib und Dexamethason behandelt wurden.

Nutzen der Anwendung von Pomalidomid Viatrix zusammen mit Dexamethason

Wenn Pomalidomid zusammen mit Dexamethason bei Betroffenen angewendet wird, die mindestens zwei andere Behandlungen erhalten haben, kann es die Verschlechterung des multiplen Myeloms aufhalten:

- Zusammen mit Dexamethason stoppte Pomalidomid das Wiederauftreten des multiplen Myeloms im Durchschnitt für bis zu 4 Monate - im Vergleich zu 2 Monaten bei denjenigen Patienten, die nur mit Dexamethason behandelt wurden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Pomalidomid Viatrix beachten?

Pomalidomid Viatrix darf nicht eingenommen werden,

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

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

- Sie schon einmal Blutgerinnsel hatten. Während der Behandlung mit Pomalidomid Viatris besteht für Sie ein erhöhtes Risiko, dass sich Gerinnsel in den Venen und Arterien bilden. Ihr Arzt empfiehlt Ihnen gegebenenfalls die Einnahme zusätzlicher Arzneimittel (z. B. Warfarin) oder eine Dosisreduktion von Pomalidomid Viatris, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Blutgerinnseln zu senken.
- Sie während der Einnahme eines verwandten Arzneimittels mit der Bezeichnung „Thalidomid“ oder „Lenalidomid“ schon einmal eine allergische Reaktion, wie z. B. einen Hautausschlag, Juckreiz, Schwellung, Schwindel oder Atembeschwerden, hatten.
- Sie bereits einen Herzinfarkt hatten, an einer Herzmuskelschwäche oder Atemschwierigkeiten leiden oder wenn Sie rauchen, einen hohen Blutdruck oder hohen Cholesterinspiegel aufweisen.
- bei Ihnen im gesamten Körper, darunter auch im Knochenmark, eine hohe Gesamtumorlast besteht. Dies könnte zu einem Zustand führen, bei dem die Tumoren zerfallen und ungewöhnliche Konzentrationen chemischer Stoffe im Blut hervorrufen können, welche zu Nierenversagen führen können. Es kann bei Ihnen außerdem zu einem unregelmäßigen Herzschlag kommen. Dieser Zustand wird als Tumorlysesyndrom bezeichnet.
- bei Ihnen eine Neuropathie besteht oder aufgetreten ist (eine Nervenschädigung, die Kribbeln oder Schmerzen in Ihren Händen oder Füßen verursacht).
- bei Ihnen eine Hepatitis-B-Infektion vorliegt oder jemals aufgetreten ist. Die Behandlung mit Pomalidomid Viatris kann dazu führen, dass das Hepatitis-B-Virus bei Patienten, die das Virus in sich tragen, wieder aktiviert wird und die Infektion erneut auftritt. Ihr Arzt wird abklären, ob bei Ihnen jemals eine Hepatitis-B-Infektion aufgetreten ist.
- bei Ihnen mehrere der folgenden Symptome gleichzeitig auftreten oder schon einmal aufgetreten sind: Hautausschlag im Gesicht oder ausgedehnter Hautausschlag, rote Haut, hohes Fieber, grippeähnliche Symptome, vergrößerte Lymphknoten (Anzeichen schwerer Hautreaktionen, die als Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) oder Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) bezeichnet werden, siehe auch Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

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

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal zu jeder Zeit während oder nach der Behandlung unverzüglich bei: verschwommenem Sehen, Verlust des Sehvermögens oder Doppeltsehen, Schwierigkeiten beim Sprechen, Schwäche in einem Arm oder Bein, Veränderungen Ihrer Gangart oder Gleichgewichtsproblemen, anhaltendem Taubheitsgefühl, verminderter Sinnesempfindung oder Verlust der Sinnesempfindung, Gedächtnisverlust oder Verwirrtheit. Dies können Symptome einer schweren und potenziell tödlichen Hirnerkrankung sein, die als progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) bezeichnet wird. Wenn Sie diese Symptome bereits vor der Behandlung mit Pomalidomid Viatris hatten, informieren Sie Ihren Arzt über jegliche Veränderungen Ihrer Symptome.

Am Ende der Behandlung müssen Sie alle nicht verbrauchten Kapseln in der Apotheke zurückgeben.

Schwangerschaft, Empfängnisverhütung und Stillzeit – Informationen für Frauen und Männer

Die folgenden Anweisungen müssen wie im Pomalidomid Viatris-Schwangerschaftsverhütungsprogramm angegeben unbedingt befolgt werden. Frauen und Männer, die Pomalidomid Viatris einnehmen, dürfen nicht schwanger werden bzw. kein Kind zeugen, denn es ist zu erwarten, dass Pomalidomid dem ungeborenen Kind schadet. Sie und Ihr Partner bzw. Ihre Partnerin müssen während der Anwendung dieses Arzneimittels zuverlässige Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden.

Frauen

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

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

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

Falls Sie trotz dieser Verhütungsmaßnahmen schwanger werden:

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

Stillzeit

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

Männer

Pomalidomid Viatris tritt in die menschliche Samenflüssigkeit über.

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

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

Blutspenden und Blutuntersuchungen

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

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

Ihr Arzt wird Sie zu einer Blutuntersuchung auffordern:

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Einnahme von Pomalidomid Viatris zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

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

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Pomalidomid Viatris enthält Natrium

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

3. Wie ist Pomalidomid Viatris einzunehmen?

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

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

Wann Pomalidomid Viatris zusammen mit anderen Arzneimitteln einzunehmen ist

Pomalidomid Viatris zusammen mit Bortezomib und Dexamethason

- Für weitere Informationen über die Anwendung und die Wirkungen lesen Sie bitte die entsprechenden Packungsbeilagen von Bortezomib und Dexamethason.
- Pomalidomid Viatris, Bortezomib und Dexamethason werden in „Behandlungszyklen“ eingenommen. Jeder Zyklus dauert 21 Tage (3 Wochen).
- Der Tabelle unten können Sie entnehmen, welche Arzneimittel Sie an jedem Tag des 3-Wochen-Zyklus einnehmen sollen:
 - Nehmen Sie diese Tabelle jeden Tag zur Hand und suchen Sie den richtigen Tag, um zu sehen, welche Arzneimittel Sie einnehmen müssen.
 - An manchen Tagen müssen Sie alle 3 Arzneimittel nehmen, an anderen Tagen nur 2 oder nur 1 Arzneimittel und an einigen Tagen keines.

POM: Pomalidomid Viatris; **BOR:** Bortezomib; **DEX:** Dexamethason

Zyklus 1 bis 8

Tag	Bezeichnung des Arzneimittels		
	POM	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√	√	√
5	√		√
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√	√	√
12	√		√
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

Zyklus 9 und spätere Zyklen

Tag	Bezeichnung des Arzneimittels		
	POM	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√		
5	√		
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√		
12	√		
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

- Nach dem Ende jedes 3-Wochen-Zyklus beginnen Sie einen neuen Zyklus.

Pomalidomid Viatris nur zusammen mit Dexamethason

- Für weitere Informationen über die Anwendung und Wirkung von Dexamethason lesen Sie bitte die entsprechende Packungsbeilage.
- Pomalidomid Viatris und Dexamethason werden in „Behandlungszyklen“ eingenommen. Jeder Zyklus dauert 28 Tage (4 Wochen).
- Der Tabelle unten können Sie entnehmen, welche Arzneimittel Sie an jedem Tag des 4-Wochen-Zyklus einnehmen sollen:
 - Nehmen Sie diese Tabelle jeden Tag zur Hand und suchen Sie den richtigen Tag, um zu sehen, welche Arzneimittel Sie einnehmen müssen.
 - An manchen Tagen müssen Sie beide Arzneimittel einnehmen, an anderen Tagen nur 1 Arzneimittel und an einigen Tagen keines.

POM: Pomalidomid Viatris; **DEX:** Dexamethason

Tag	Bezeichnung des Arzneimittels	
	POM	DEX
1	√	√
2	√	
3	√	
4	√	
5	√	
6	√	
7	√	
8	√	√
9	√	
10	√	
11	√	
12	√	
13	√	
14	√	
15	√	√
16	√	
17	√	
18	√	
19	√	
20	√	
21	√	
22		√
23		
24		
25		
26		
27		
28		

- Nach dem Ende jedes 4-Wochen-Zyklus beginnen Sie einen neuen Zyklus.

Wie viel Pomalidomid Viatris ist zusammen mit anderen Arzneimitteln einzunehmen?

Pomalidomid Viatris zusammen mit Bortezomib und Dexamethason

- Die empfohlene Anfangsdosis Pomalidomid Viatris beträgt 4 mg pro Tag.
- Die empfohlene Anfangsdosis Bortezomib wird von Ihrem behandelnden Arzt auf der Grundlage Ihrer Körpergröße und Ihres Körpergewichts berechnet (1,3 mg/m² Körperoberfläche).
- Die empfohlene Anfangsdosis Dexamethason beträgt 20 mg pro Tag. Falls Sie allerdings über 75 Jahre alt sind, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 10 mg pro Tag.

Pomalidomid Viatris nur zusammen mit Dexamethason

- Die empfohlene Anfangsdosis Pomalidomid Viatris beträgt 4 mg pro Tag.
- Die empfohlene Anfangsdosis Dexamethason beträgt 40 mg pro Tag. Falls Sie allerdings über 75 Jahre alt sind, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 20 mg pro Tag.

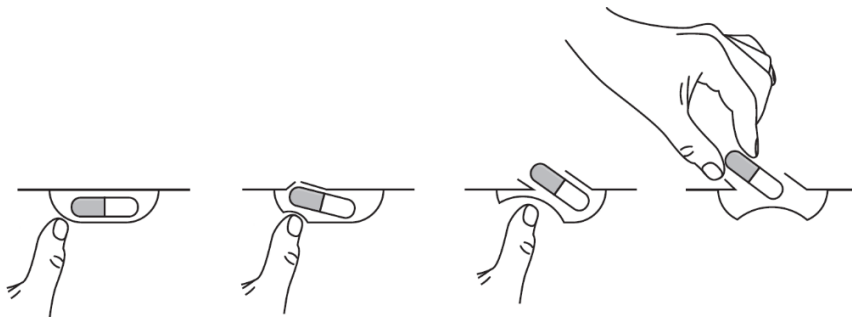
Auf der Grundlage der Ergebnisse Ihrer Blutuntersuchungen, Ihres Allgemeinzustandes oder anderer Arzneimittel, die Sie möglicherweise einnehmen (z. B. Ciprofloxacin, Enoxacin und Fluvoxamin), und wenn es bei Ihnen durch die Behandlung zu Nebenwirkungen (insbesondere Hautausschläge oder Schwellungen) kommt, muss Ihr Arzt unter Umständen die Dosis von Pomalidomid Viatris, Bortezomib oder Dexamethason reduzieren oder eines oder mehrere dieser Arzneimittel absetzen.

Wenn Sie an Leber- oder Nierenbeschwerden leiden, wird Ihr Arzt Ihren Zustand sehr sorgfältig überwachen, während Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden.

Wie ist Pomalidomid Viatris einzunehmen?

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

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



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

Dauer der Behandlung mit Pomalidomid Viatris

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

Wenn Sie eine größere Menge von Pomalidomid Viatris eingenommen haben, als Sie sollten

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

Wenn Sie die Einnahme von Pomalidomid Viatris vergessen haben

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Beenden Sie die Einnahme von Pomalidomid Viatris und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken, denn Sie benötigen unter Umständen dringend eine ärztliche Behandlung:

- Fieber, Schüttelfrost, Halsentzündung, Husten. Mundgeschwüre oder andere Symptome einer Infektion (aufgrund einer verminderten Zahl weißer Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen).
- Blutungen oder Blutergüsse ohne Verletzung, einschließlich Nasenbluten und Darm- oder Magenblutungen (aufgrund von Wirkungen auf Blutkörperchen, die als „Blutplättchen“ bezeichnet werden).
- Beschleunigte Atmung, Pulsrasen, Fieber und Schüttelfrost, wenig bis keine Urinausscheidung, Übelkeit und Erbrechen, Verwirrtheit, Bewusstseinsverlust (aufgrund einer Blutinfektion, die als Sepsis oder septischer Schock bezeichnet wird).
- Schwere, anhaltende oder blutige Durchfälle (eventuell mit Bauchschmerzen oder Fieber), die durch ein Bakterium namens *Clostridium difficile* hervorgerufen werden.
- Schmerzen in der Brust oder in den Beinen und Schwellungen, insbesondere im Unterschenkel oder in den Waden (auf Blutgerinnsel zurückzuführen).
- Kurzatmigkeit (infolge einer schwerwiegenden Infektion der Lunge, einer Lungenentzündung, einer Herzmuskelschwäche oder eines Blutgerinnsels in der Lunge).
- Anschwellen des Gesichts, der Lippen, der Zunge und des Rachens, wodurch es zu Atemschwierigkeiten kommen kann (infolge schwerwiegender Formen von allergischen Reaktionen, die als Angioödem und anaphylaktische Reaktion bezeichnet werden).
- Bestimmte Typen von Hautkrebs (Plattenepithelkarzinom und Basalzellkarzinom), die das Aussehen Ihrer Haut verändern oder Hautwucherungen verursachen können. Wenn Sie während der Einnahme von Pomalidomid Viatris Hautveränderungen feststellen, teilen Sie dies schnellstmöglich Ihrem Arzt mit.
- Wiederauftreten einer Hepatitis-B-Infektion, was zur Gelbfärbung der Haut und der Augen, zu dunkelbraun gefärbtem Urin und rechtsseitigen Unterleibsschmerzen, Fieber sowie Übelkeit und allgemeinem Krankheitsgefühl führen kann. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome feststellen.
- Ausgedehnter Hautausschlag, hohe Körpertemperatur, vergrößerte Lymphknoten und Beteiligung anderer Organe (Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (auch als DRESS oder Arzneimittel-Hypersensitivitätssyndrom bezeichnet), toxische epidermale Nekrolyse oder Stevens-Johnson-Syndrom). Beenden Sie die Anwendung von Pomalidomid, wenn Sie diese Symptome entwickeln und wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder suchen Sie ärztliche Hilfe auf. Siehe auch Abschnitt 2.

Beenden Sie die Einnahme von Pomalidomid Viatris und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eine der schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken, die oben aufgelistet sind – Sie benötigen unter Umständen dringend eine ärztliche Behandlung.

Weitere Nebenwirkungen

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

- Kurzatmigkeit (Dyspnoe).
- Infektionen der Lunge (Pneumonie und Bronchitis).
- Infektionen von Nase, Nebenhöhlen und Rachen durch Bakterien und Viren.
- Grippeähnliche Symptome (Influenza).
- Erniedrigte Zahl von roten Blutkörperchen, die Anämie verursachen kann und daraus resultierend zu Müdigkeit und Schwäche führt.
- Erniedrigte Kaliumspiegel im Blut (Hypokaliämie), die zu Schwäche, Muskelkrämpfen, Muskelschmerzen, Herzklopfen, Kribbeln oder Taubheit, Kurzatmigkeit und Stimmungsschwankungen führen können.
- Erhöhter Blutzuckerspiegel.

- Schneller, unregelmäßiger Herzschlag (Vorhofflimmern).
- Appetitlosigkeit.
- Verstopfung, Durchfall oder Übelkeit.
- Erbrechen.
- Bauchschmerzen.
- Antriebslosigkeit.
- Einschlafstörungen oder Durchschlafstörungen.
- Schwindel, Tremor.
- Muskelkrämpfe, Muskelschwäche.
- Knochenschmerzen, Rückenschmerzen.
- Taubheit, Kribbeln oder Brennen auf der Haut, Schmerzen an Händen oder Füßen (periphere sensorische Neuropathie).
- Schwellungen am Körper, einschließlich Schwellungen der Arme oder Beine.
- Hautausschläge.
- Harnwegsinfektion, eventuell mit Brennen beim Wasserlassen oder häufigem Harndrang.

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

- Sturz.
- Blutungen innerhalb des Schädels.
- Verminderte Fähigkeit Hände, Arme, Füße und Beine zu bewegen und zu spüren (Sensibilität), die durch eine Nervenschädigung bedingt ist (periphere sensomotorische Neuropathie).
- Taubheit, Juckreiz und Kribbeln der Haut (Parästhesien).
- Drehschwindel und damit verbundene Schwierigkeiten zu stehen und sich normal zu bewegen.
- Schwellungen durch Flüssigkeit.
- Nesselsucht (Urtikaria).
- Hautjucken.
- Gürtelrose.
- Herzinfarkt (in Arme, Hals und Kiefer ausstrahlender Brustschmerz, Schweißausbrüche und Atemnot, Übelkeit oder Erbrechen).
- Brustschmerzen, Atemwegsinfektion.
- Erhöhter Blutdruck.
- Gleichzeitige Abnahme der Zahl roter und weißer Blutkörperchen und Blutplättchen (Panzytopenie) mit daraus resultierender verstärkter Neigung zu Blutungen und Hämatomen (Blutergüssen). Sie fühlen sich unter Umständen müde und schwach und sind kurzatmig und Ihre Infektionsanfälligkeit kann erhöht sein.
- Verminderte Zahl von Lymphozyten (eine Art von weißen Blutzellen), die häufig durch eine Infektion verursacht wird (Lymphopenie).
- Niedrige Magnesiumspiegel im Blut (Hypomagnesiämie), die zu Müdigkeit, allgemeiner Schwäche, Muskelkrämpfen und Reizbarkeit führen und niedrige Kalziumspiegel (Hypokalzämie) nach sich ziehen können, die wiederum zu Taubheit oder Kribbeln in Händen, Füßen oder Lippen sowie zu Muskelkrämpfen, Muskelschwäche, Benommenheit und Verwirrtheit führen können.
- Niedrige Phosphatspiegel im Blut (Hypophosphatämie), die zu Muskelschwäche, Reizbarkeit oder Verwirrtheit führen können.
- Hohe Kalziumspiegel im Blut (Hyperkalzämie), die zu einer Verlangsamung von Reflexen und Skelettmuskelschwäche führen können.
- Erhöhte Kaliumspiegel im Blut, die Herzrhythmusstörungen hervorrufen können.
- Erniedrigte Natriumspiegel im Blut, die zu Müdigkeit und Verwirrtheit, Muskelzuckungen, Anfällen (epileptischen Anfällen) oder Koma führen können.
- Erhöhte Harnsäurespiegel im Blut, die eine Form von Arthritis (Gicht) hervorrufen können.
- Niedriger Blutdruck, eventuell mit Schwindel oder Ohnmacht.
- Wundere Mund oder Mundtrockenheit.
- Geschmacksveränderungen.
- Geschwollener Bauch.
- Verwirrtheitsgefühl.

- Depressivität (depressive Stimmung).
- Bewusstseinsverlust, Ohnmacht.
- Trübung des Auges (Katarakt).
- Nierenschädigung.
- Harnverhalt.
- Auffälliger Leberwert.
- Schmerzen im Unterleib.
- Gewichtsverlust.

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

- Schlaganfall.
- Entzündung der Leber (Hepatitis), die zu Hautjucken, Gelbfärbung der Haut und des Augenweißes (Gelbsucht), blassfarbenem Stuhl, dunkel gefärbtem Urin und Bauchschmerzen führen kann.
- Zerfall von Krebszellen mit daraus resultierender Freisetzung von schädlichen Substanzen in den Blutkreislauf (Tumorlysesyndrom). Dies kann zu Nierenproblemen führen.
- Schilddrüsenunterfunktion, die zu Symptomen wie Müdigkeit, Lethargie, Muskelschwäche, langsamem Herzschlag und Gewichtszunahme führen kann.

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

- Abstoßung eines transplantierten soliden Organs (wie etwa Herz oder Leber)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Pomalidomid Viatris aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Beschädigungen oder Anzeichen von Manipulation an der Verpackung bemerken.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Pomalidomid Viatris enthält

- Der Wirkstoff ist: Pomalidomid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: vorverkleisterte Stärke, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Mannitol und Croscarmellose-Natrium.
- Die Druckfarbe enthält: Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol und Ammoniak-Lösung.

Pomalidomid Viatris 1 mg Hartkapsel:

- Jede Kapsel enthält 1 mg Pomalidomid.
- Die Kapselhülle enthält: Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) und Indigocarmin (E132).

Pomalidomid Viatris 2 mg Hartkapsel:

- Jede Kapsel enthält 2 mg Pomalidomid.
- Die Kapselhülle enthält: Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) und Indigocarmin (E132).

Pomalidomid Viatris 3 mg Hartkapsel:

- Jede Kapsel enthält 3 mg Pomalidomid.
- Die Kapselhülle enthält: Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) und Indigocarmin (E132).

Pomalidomid Viatris 4 mg Hartkapsel:

- Jede Kapsel enthält 4 mg Pomalidomid.
- Die Kapselhülle enthält: Gelatine, Titandioxid (E171) und Indigocarmin (E132).

Wie Pomalidomid Viatris aussieht und Inhalt der Packung

Pomalidomid Viatris 1 mg Hartkapseln haben eine blaue opake Kappe und ein hellgelbes opakes Unterteil mit dem Aufdruck „VIATRIS“ und darunter „PM1“.

Pomalidomid Viatris 2 mg Hartkapseln haben eine blaue opake Kappe und ein helloranges opakes Unterteil mit dem Aufdruck „VIATRIS“ und darunter „PM2“.

Pomalidomid Viatris 3 mg Hartkapseln haben eine blaue opake Kappe und ein hellgrünes opakes Unterteil mit dem Aufdruck „VIATRIS“ und darunter „PM3“.

Pomalidomid Viatris 4 mg Hartkapseln haben eine blaue opake Kappe und ein hellblaues opakes Unterteil mit dem Aufdruck „VIATRIS“ und darunter „PM4“.

Pomalidomid Viatris ist erhältlich in Blisterpackungen mit 14 oder 21 Hartkapseln oder perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen mit 14 x 1 oder 21 x 1 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

Hersteller

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.
Mylan Utca 1
Komárom
2900
Ungarn

Mylan Germany GmbH
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatrix OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatrix Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0)2 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Viatrix SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im [MM.JJJJ].

Weitere Informationsquellen

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

ANHANG IV

**SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR
ÄHNLICHKEIT UND AUSNAHMEREGLUNG**

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Ähnlichkeit**

Der CHMP ist der Ansicht, dass, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird, Pomalidomid Viatrix dem (den) zugelassenen Arzneimittel(n) für seltene Leiden im Sinne von Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 der Kommission ähnlich ist.

- **Ausnahmeregelung**

Der CHMP ist der Ansicht, dass, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird, gemäß Artikel 8 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 die folgende Ausnahmeregelung, die in Artikel 8 Absatz 3 der genannten Verordnung festgelegt ist, gilt:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Imnovid hat dem Antragsteller seine Zustimmung gegeben.