



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



München, Juni 2013

*Revlimid<sup>®</sup>*

## Mitteilung an Angehörige der Heilberufe

## Mitteilung an Angehörige der Heilberufe

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

24. März 2007  
Überarbeitet am 30. Mai 2008  
Überarbeitet am 29. Juni 2009  
Überarbeitet am 28. Oktober 2009  
Überarbeitet am 09. November 2009  
Überarbeitet am 06. Januar 2010  
Überarbeitet am 13. Oktober 2010  
Überarbeitet am 12. September 2012  
Überarbeitet am 25. April 2013

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

In Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem BfArM möchte Celgene Europe Ltd. Sie hiermit über wichtige Aspekte der klinischen Anwendung von Revlimid® (Lenalidomid) informieren, das vor kurzem für folgende Indikation zugelassen wurde:

- Behandlung von Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie infolge myelodysplastischer Syndrome (MDS) mit Niedrig- oder Intermediär-1-Risiko in Verbindung mit einer isolierten Deletion 5q als zytogenetische Anomalie, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind.

Revlimid® (Lenalidomid) ist ebenfalls zugelassen:

- in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

### **Risikomanagement-Plan**

Angesichts des teratogenen Risikos von Revlimid® und seines Sicherheitsprofils (Myelosuppression, thromboembolische Ereignisse, Risiko einer Progression zur akuten myeloischen Leukämie [AML]) wurden von den Gesundheitsbehörden Maßnahmen zur Risikominimierung gefordert; diese Maßnahmen sind fortlaufend. Sie schließen insbesondere ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm Maßnahmen zur Überwachung der mit Revlimid® verbundenen Risiken sowie die Verbreitung von Informations- und Aufklärungsmaterialien an Angehörige der Heilberufe und Patienten ein.

### **Progression zur akuten myeloischen Leukämie bei MDS mit Niedrig- und Intermediär-1-Risiko**

- Eine klinische Studie hat gezeigt, dass bei transfusionsabhängigen Patienten, die eine komplexe Zytogenetik zu Behandlungsbeginn hatten, ein höheres Risiko

Seite 2 von 11

einer Progression zur AML besteht als bei Patienten mit einer isolierten Del(5q)-Anomalie. Das geschätzte kumulative 2-Jahres-Risiko für eine Progression zur AML betrug bei Patienten mit einer isolierten Del(5q)-Anomalie 13,8 % verglichen mit 17,3 % bei Patienten mit del(5q) und einer zusätzlichen zytogenetischen Anomalie, und 38,6 % bei Patienten mit einem komplexen Karyotyp. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Revlimid® bei einem mit del(5q) und komplexer Zytogenetik assoziierten MDS ist nicht bekannt. Die Behandlung mit Revlimid® ist daher auf Patienten mit einer isolierten Deletion 5q als zytogenetische Anomalie, ohne zusätzliche zytogenetische Anomalien, beschränkt, deren Risiko für eine Progression zur AML als gering angesehen wird.

- Um Sicherheitsdaten zur Anwendung von Revlimid® bei MDS-Patienten zu erhalten, wurde die Durchführung einer sogenannten Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung („Post-Authoisation Safety Study“, PASS) mit dem CHMP abgestimmt. Spezifische Sicherheitsbedenken betreffen die Progression zur AML sowie die mit dieser Progression verbundenen Risikofaktoren. Die Aufnahme eines Patienten in die PASS hat gleichzeitig mit der ersten Verschreibung von Lenalidomid für die Behandlung von MDS zu erfolgen. Weitere Details bezüglich der nationalen Umsetzung der PASS werden mit der zuständigen Bundesoberbehörde, dem BfArM, abgestimmt.

### **Schwangerschaftsverhütungsprogramm**

Lenalidomid ist strukturverwandt zu Thalidomid, das eine bekanntermaßen beim Menschen teratogen wirkende Substanz ist. Eine Studie zur embryofetalen Entwicklung bei Tieren hatte ergeben, dass Lenalidomid beim Nachwuchs weiblicher Affen, die Lenalidomid während der Schwangerschaft erhalten haben, zu Fehlbildungen (verkürzte Gliedmaßen, Verkrümmungen von Fingern/Zehen, Handgelenk und/oder Schwanz sowie überzählige oder fehlende Finger/Zehen) führte. Thalidomid verursachte in der gleichen Studie ähnliche Fehlbildungen. Diese Ergebnisse zeigen, dass Lenalidomid bei Tieren eine ähnlich teratogene Wirkung hat wie Thalidomid; eine teratogene Wirkung beim Menschen ist ebenfalls zu erwarten.

**Die Anwendung von Lenalidomid ist daher während der Schwangerschaft kontraindiziert.**

**Die Anwendung ist ebenfalls kontraindiziert bei gebärfähigen Frauen, es sei denn, es werden alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms für Lenalidomid eingehalten.**

### **Modalitäten für Verschreibung und Abgabe von Revlimid®**

Für die Verschreibung und die Abgabe von Revlimid® sind spezielle T-Rezepte zu verwenden (s. Bekanntmachungen zur Arzneimittelverschreibungsverordnung, AMVV, vom 8. Dezember 2008 bzw. vom 17. Juni 2011).

Ärzte müssen auf jedem T-Rezept explizit bestätigen, dass sie die Sicherheitsbestimmungen gemäß der aktuellen Fachinformation einhalten, den Patienten entsprechendes Informationsmaterial ausgehändigt haben und angeben, ob die Anwendung innerhalb oder außerhalb der zugelassenen Indikation stattfindet.

Die Abgabe der Arzneimittel in der Apotheke darf nur erfolgen, wenn alle Anforderungen gemäß der AMVV eingehalten wurden. Dies gilt auch für Folge-Verordnungen.

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

Die für die Lenalidomid-Behandlung des multiplen Myeloms vorhandenen Informations- und Aufklärungsmaterialien für Angehörige der Heilberufe und für Patienten werden, in Abstimmung mit dem BfArM, um die spezifischen Sicherheitsaspekten der neuen MDS-Indikation erweitert. Sobald diese zur Verfügung stehen, werden wir sie hiervon informieren.

Wir möchten ausdrücklich auf die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms hinweisen, die bei dieser speziellen Patientenpopulation erfüllt werden müssen.

#### **Für alle gebärfähigen Frauen gilt:**

- Sie müssen eine Beratung hinsichtlich der zu erwartenden Teratogenität von Lenalidomid und der Notwendigkeit einer Schwangerschaftsverhütung erhalten.
- Sie müssen 4 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung und für 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung, und selbst während einer Einnahmeunterbrechung, eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, es sei denn, die Patientin sichert eine absolute und ständige Enthaltbarkeit zu, die sie jeden Monat erneut bestätigen muss.
- Nachdem die Patientin 4 Wochen lang eine Empfängnisverhütung angewendet hat, muss sie sich einem medizinisch überwachten Schwangerschaftstest unterziehen, der ein negatives Ergebnis zeigen muss. Der Test muss alle 4 Wochen und 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung wiederholt werden. Diese Vorschrift gilt auch für gebärfähige Frauen, die absolute und ständige Enthaltbarkeit praktizieren.
- Die folgenden Methoden sind Beispiele für eine geeignete Empfängnisverhütung:
  - Hormonimplantat
  - Levonorgestrel-freisetzendes Intrauterinpeessar (IUP)
  - Depot-Medroxyprogesteronacetat
  - Sterilisation (Tubenligatur)
  - Geschlechtsverkehr ausschließlich mit einem vasektomierten Partner; die Vasektomie muss durch zwei negative Samenanalysen bestätigt sein
  - Reine Progesteron-Pillen mit ovulationshemmender Wirkung (d.h. Desogestrel).

Aufgrund des erhöhten Risikos für venöse Thromboembolien bei Patienten mit multiplem Myelom, die Lenalidomid und Dexamethason einnehmen, **werden kombinierte orale Kontrazeptiva nicht empfohlen.**

Der Schwangerschaftstest, die Ausstellung des Rezeptes und die Abgabe des Arzneimittels sollten idealerweise am selben Tag erfolgen. **Die Abgabe von Lenalidomid muss innerhalb von 7 Tagen nach Verschreibung erfolgen.**

Abschnitt 4.4 der beiliegenden Fachinformation enthält weitere Hinweise zur Definition von Gebärfähigkeit, Beratung, wirksamer Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests.

Wenn es bei einer Patientin, die mit Lenalidomid behandelt wird, zu einer Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden und die Patientin zur Abklärung und Beratung an einen auf Teratologie spezialisierten oder auf diesem Gebiet erfahrenen Arzt überwiesen werden. Bitte informieren Sie über etwaige auftretende Schwangerschaften auch:

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

und

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

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

## **Männer**

Lenalidomid tritt in der Samenflüssigkeit auf. **Männliche Patienten müssen daher Kondome verwenden:** während der gesamten Therapiedauer, während Einnahmeunterbrechungen und für 1 Woche nach Beendigung der Behandlung wenn ihre Partnerin schwanger oder gebärfähig ist und keine zuverlässige Empfängnisverhütung anwendet (auch wenn sich der Mann einer Vasektomie unterzogen hat).

Seite 5 von 11

Wenn die Partnerin eines mit Lenalidomid behandelten männlichen Patienten schwanger wird, wird empfohlen, sie zur Abklärung und Beratung an einen auf Teratologie spezialisierten oder auf diesem Gebiet erfahrenen Arzt zu überweisen.  
Bitte informieren Sie über etwaige auftretende Schwangerschaften auch:

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

und

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

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

### **Alle Patienten**

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

Die Patienten dürfen während der Behandlung mit Lenalidomid und für 1 Woche nach Beendigung der Behandlung kein Blut spenden.

### **Myelosuppression**

Die wichtigsten dosislimitierenden Toxizitäten von Lenalidomid sind Neutropenie und Thrombozytopenie.

**Unmittelbar vor Behandlungsbeginn, wöchentlich während der ersten 8 Wochen der Therapie und danach monatlich muss ein komplettes Blutbild, einschließlich Leukozytenzahl und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit, erstellt werden.**

Richtlinien zur Dosisreduktion sind in Abschnitt 4.2 der beiliegenden Fachinformation zu finden.

Bei Auftreten einer Neutropenie sollte der Arzt den Einsatz von Wachstumsfaktoren in Betracht ziehen.

Seite 6 von 11

## **Die gleichzeitige Gabe von Lenalidomid mit anderen myelosuppressiven Substanzen sollte mit Vorsicht vorgenommen werden.**

### Patienten mit multiplm Myelom

In den Phase-III-Hauptstudien trat eine Grad-4-Neutropenie bei 5,1% der Patienten im Lenalidomid/Dexamethason-Arm im Vergleich zu 0,6% im Placebo/Dexamethason-Arm auf.

Episoden einer febrilen Grad-4-Neutropenie wurden jedoch nur gelegentlich beobachtet (0,6% der Patienten im Lenalidomid/Dexamethason-Arm im Vergleich zu 0,0% im Placebo/Dexamethason-Arm).

Grad-3- bzw. Grad-4-Thrombozytopenien traten bei 9,9% bzw. 1,4% der mit Lenalidomid/Dexamethason behandelten Patienten im Vergleich zu 2,3% bzw. 0,0% der mit Placebo/Dexamethason behandelten Patienten auf.

### Patienten mit myelodysplastischen Syndromen

In einer klinischen Studie der Phase III bei MDS-Patienten war Lenalidomid mit einer höheren Inzidenz von Grad-3- oder Grad-4-Neutropenien verbunden als Placebo (74,6 % bei den mit Lenalidomid behandelten Patienten im Vergleich zu 14,9 % bei den Patienten unter Placebo).

Episoden einer febrilen Grad-3- oder Grad-4-Neutropenie wurden bei 2,2 % der mit Lenalidomid behandelten Patienten im Vergleich zu 0,0 % der Patienten unter Placebo beobachtet. Lenalidomid ist mit einer höheren Inzidenz von Grad-3- oder Grad-4-Thrombozytopenien verbunden (37 % bei den mit Lenalidomid behandelten Patienten im Vergleich zu 1,5 % bei den Patienten unter Placebo).

## **Venöse und arterielle thromboembolische Ereignisse**

**Bei Patienten mit multiplm Myelom ist die Kombination von Lenalidomid und Dexamethason mit einem erhöhten Risiko für venöse und arterielle thromboembolische Ereignisse** (vorwiegend tiefe Venenthrombosen, pulmonale Embolie, Myokardinfarkt und zerebrovaskuläre Ereignisse) verbunden.

Eine Überprüfung der arteriellen thromboembolischen Ereignisse (ATEE), die bis 26. Dezember 2009 in der Pharmakovigilanz-Datenbank von Celgene erfasst wurden, lieferte eine Gesamtzahl von 493 medizinisch bestätigten ATEE-Berichten. Die Melderate für ATEE betrug insgesamt 0,5%; die meisten ATEE betrafen kardiale Ereignisse (65,7%, vorwiegend Myokardinfarkte mit 319 Berichten). Ein Kausalzusammenhang zwischen Lenalidomid und ATEE kann daher nicht ausgeschlossen werden. Die möglichen Ursachen und prädisponierenden Faktoren sind jedoch noch nicht untersucht und die Mechanismen, die bei der Pathophysiologie von Myokardinfarkten eine Rolle spielen, bislang weiterhin unbekannt.

Seite 7 von 11

Bei den meisten Patienten mit ATEE (>60%) und venösen TEE (>80%) war die Anwendung einer Thromboseprophylaxe nicht dokumentiert, jedoch wurden bei den meisten Patienten mit medizinisch bestätigten thromboembolischen Ereignissen Risikofaktoren identifiziert.

**Bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen war die Behandlung mit einer Lenalidomid-Monotherapie ebenfalls mit einem Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse** (vorwiegend tiefe Venenthrombose und pulmonale Embolie) verbunden, allerdings in einem geringeren Maße als bei Patienten mit multiplem Myelom.

**Die Anwendung von Arzneimitteln zur Thromboseprophylaxe sollte insbesondere für Patienten mit zusätzlichen thromboembolischen Risikofaktoren empfohlen werden. Bei Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses ist die Behandlung abzubrechen und eine Standard-Antikoagulationstherapie zu beginnen.** Sobald sich der Zustand des Patienten unter der Antikoagulationstherapie stabilisiert hat und jegliche Komplikationen des thromboembolischen Ereignisses behandelt worden sind, kann die Lenalidomid-Behandlung nach einer entsprechenden Nutzen-Risiko-Beurteilung wieder mit der ursprünglichen Dosis fortgesetzt werden. Der Patient sollte die Antikoagulationstherapie während der Lenalidomid-Behandlung fortsetzen.

Nähere Informationen zu den spezifischen Risiken von Lenalidomid sind in Abschnitt 4.4 der beiliegenden Fachinformation zu finden.

#### **Initialdosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Lenalidomid wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden.

**Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min sollte die Initialdosis reduziert werden.**

Richtlinien zur Initialdosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind in Abschnitt 4.2 der beiliegenden Fachinformation zu finden.

#### **Hypothyreose**

Es wurden Fälle von Hypothyreose berichtet, weshalb **eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion in Betracht gezogen werden sollte.**

#### **Periphere Neuropathie**

Lenalidomid ist strukturverwandt zu Thalidomid, das bekanntermaßen schwere periphere Neuropathien hervorrufen kann. Derzeit kann ein neurotoxisches Potential von Lenalidomid in Verbindung mit einer Langzeitanwendung nicht ausgeschlossen werden.

### Tumorlyse-Syndrom

Da Lenalidomid antineoplastische Wirkung besitzt, kann es zu einem Tumorlyse-Syndrom kommen. **Gefährdet sind Patienten mit einer hohen Tumorlast vor Behandlungsbeginn. Diese Patienten sind engmaschig zu überwachen, und es müssen geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.**

### Allergische Reaktionen

Es wurde über Fälle von allergischen Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. **Patienten, bei denen es bereits einmal unter der Behandlung mit Thalidomid zu allergischen Reaktionen kam, sind engmaschig zu überwachen, da in der Literatur über eine mögliche Kreuzreaktion zwischen Lenalidomid und Thalidomid berichtet wurde.**

### Schwere Hautreaktionen

Über Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) wurde berichtet. **Bei exfoliativen oder bullösen Hautausschlägen oder Verdacht auf SJS oder TEN muss Lenalidomid abgesetzt und soll nach einem Absetzen wegen dieser Reaktionen nicht erneut angewendet werden. Bei anderen Formen von Hautreaktionen sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung mit Lenalidomid erwogen werden. Patienten mit anamnestisch bekanntem schweren Hautausschlag in Zusammenhang mit der Anwendung von Thalidomid sollten nicht mit Lenalidomid behandelt werden.**

### Lebererkrankungen

Bei Patienten, die eine Lenalidomid-Behandlung in Kombination mit Dexamethason erhielten, wurde über das Auftreten von Leberinsuffizienz, darunter Fälle mit tödlichem Verlauf, berichtet: akute Leberinsuffizienz und Cholestase, zytolytische Hepatitis, gemischte zytolytische/cholestatistische Hepatitis und toxische Hepatitis. Die Mechanismen der schweren arzneimittelbedingten Hepatotoxizität sind nach wie vor unbekannt, obwohl in manchen Fällen eine vorbestehende virale Lebererkrankung, erhöhte Ausgangswerte der Leberenzyme und möglicherweise eine Antibiotikabehandlung Risikofaktoren sein können.

Es wurde häufig über abnormale Leberfunktionswerte berichtet, die generell asymptomatisch und nach Therapieunterbrechung reversibel waren. **Sobald die Leberfunktionsparameter zum Ausgangsniveau zurückgekehrt sind, kann eine Behandlung mit einer niedrigeren Dosis in Betracht gezogen werden.**

Lenalidomid wird über die Nieren ausgeschieden. **Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist es wichtig, eine Dosisanpassung vorzunehmen, um Plasmaspiegel zu verhindern, die das Risiko für häufigere hämatologische Nebenwirkungen oder eine Hepatotoxizität erhöhen könnten. Eine Überwachung der Leberfunktion wird daher empfohlen, insbesondere bei gleichzeitig bestehenden oder in der Vorgeschichte vorkommenden viralen Leberinfektionen oder wenn Lenalidomid in Kombination mit**

Seite 9 von 11

Medikamenten verabreicht wird, von denen bekannt ist, dass sie mit Leberfunktionsstörungen assoziiert sind.

### **Sekundäre Primärmalignome**

In klinischen Studien wurde bei vorbehandelten Myelompatienten ein Anstieg sekundärer Primärmalignome (SPM) unter Lenalidomid/Dexamethason (3,98 pro 100 Patientenjahre) im Vergleich zu den Kontrollgruppen (1,38 pro 100 Patientenjahre) beobachtet. Bei den nicht-invasiven SPM handelt es sich um Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut. Die meisten invasiven SPM waren solide Malignome.

In klinischen Studien an Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom wurde bei Patienten, die Revlimid erhielten (7,0 %) eine 4-fach erhöhte Inzidenz von SPM im Vergleich zu den Kontrollgruppen (1,8 %) beobachtet. Unter den invasiven SPM wurden bei Patienten, die Revlimid in Kombination mit Melphalan oder unmittelbar nach hochdosierter Melphalantherapie und einer autologen Stammzelltransplantation (ASZT) erhielten, Fälle von akuter myeloischer Leukämie (AML), MDS und soliden Malignomen beobachtet; Fälle von B-Zell-Malignomen (einschließlich Morbus Hodgkin) wurden in den klinischen Studien beobachtet, in denen die Patienten Revlimid nach ASZT erhielten.

**Das Risiko für das Auftreten von SPM muss vor Beginn der Behandlung mit Revlimid berücksichtigt werden. Die Ärzte sollten die Patienten vor und während der Behandlung mithilfe der üblichen Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung hinsichtlich des Auftretens von SPM sorgfältig untersuchen und gegebenenfalls eine Therapie einleiten.**

### **Blutspende**

Die Patienten dürfen während der Behandlung mit Revlimid<sup>®</sup> und für eine Woche nach Beendigung der Behandlung kein Blut spenden.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

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

An:

Celgene GmbH , Abt. Arzneimittelsicherheit, Joseph-Wild-Str. 20, 81829 München

Fax: 089 / 451 519-023

Email: [drugsafety-germany@celgene.com](mailto:drugsafety-germany@celgene.com)

Internet: [www.celgene.de](http://www.celgene.de)

Seite 10 von 11

oder

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,  
53175 Bonn

Fax: 0228 / 99 307-5207

Internet: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) => Pharmakovigilanz => Formulare.

### Weitere Informationen

Falls Sie weitere Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an den für Sie zuständigen Celgene-Außendienstmitarbeiter oder an die Zentrale von Celgene Deutschland unter:

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

Tel.: 089 / 451 519-010

Email: [info@celgene.de](mailto:info@celgene.de)

Internet: [www.celgene.de](http://www.celgene.de)

Mit freundlichen Grüßen,  
Celgene GmbH



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



i.V. Dr. Manuela Preda  
Leiterin Arzneimittelsicherheit

### Anlage

Revlimid® Fachinformation in Änderungsmodus

Seite 11 von 11

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### (FACHINFORMATION)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

REVLIMID® 2,5 mg Hartkapseln

REVLIMID® 5 mg Hartkapseln

REVLIMID® 10 mg Hartkapseln

REVLIMID® 15 mg Hartkapseln

REVLIMID® 25 mg Hartkapseln

#### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*REVLIMID® 2,5 mg Hartkapseln:*  
Jede Kapsel enthält 2,5 mg Lenalidomid.

*REVLIMID® 5 mg Hartkapseln:*  
Jede Kapsel enthält 5 mg Lenalidomid.

*REVLIMID® 10 mg Hartkapseln:*  
Jede Kapsel enthält 10 mg Lenalidomid.

*REVLIMID® 15 mg Hartkapseln:*  
Jede Kapsel enthält 15 mg Lenalidomid.

*REVLIMID® 25 mg Hartkapseln:*  
Jede Kapsel enthält 25 mg Lenalidomid.

#### Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

*REVLIMID® 2,5 mg Hartkapseln:*  
Jede Kapsel enthält 73,5 mg Lactose.

*REVLIMID® 5 mg Hartkapseln:*  
Jede Kapsel enthält 147 mg Lactose.

*REVLIMID® 10 mg Hartkapseln:*  
Jede Kapsel enthält 294 mg Lactose.

*REVLIMID® 15 mg Hartkapseln:*  
Jede Kapsel enthält 289 mg Lactose.

*REVLIMID® 25 mg Hartkapseln:*  
Jede Kapsel enthält 200 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

#### 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

*REVLIMID® 2,5 mg Hartkapseln:*  
Blau-grüne/weiße Kapseln mit dem Aufdruck „REV 2.5 mg“.

*REVLIMID® 5 mg Hartkapseln:*  
Weiße Kapseln mit dem Aufdruck „REV 5 mg“.

*REVLIMID® 10 mg Hartkapseln:*  
Blaugrüne/blassgelbe Kapseln mit dem Aufdruck „REV 10 mg“.

*REVLIMID® 15 mg Hartkapseln:*  
Blassblaue/weiße Kapseln mit dem Aufdruck „REV 15 mg“.

*REVLIMID® 25 mg Hartkapseln:*  
Weiße Kapseln mit dem Aufdruck „REV 25 mg“.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Multiples Myelom

Revlimid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

#### Myelodysplastische Syndrome

Revlimid ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie infolge myelodysplastischer Syndrome mit Niedrig- oder Intermediär-1-Risiko in Verbindung mit einer isolierten Deletion 5q als zytogenetische Anomalie, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Revlimid-Behandlung muss von einem Arzt überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat (siehe Abschnitt 4.4 Karyotyp).

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

#### Dosierung

#### Multiples Myelom

##### Empfohlene Dosierung

Die empfohlene Initialdosis Lenalidomid beträgt 25 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 - 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 - 4, 9 - 12 und 17 - 20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen der Therapie, und anschließend 40 mg einmal täglich an den Tagen 1 - 4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus. Die Dosierung wird auf der Basis von klinischen Befunden und Laborbefunden fortgesetzt oder modifiziert (siehe Abschnitt 4.4). Die verschreibenden Ärzte sollten die anzuwendende Dexamethason-Dosierung unter Berücksichtigung des Zustandes und des Krankheitsstatus des Patienten sorgfältig abwägen.

Die Behandlung mit Lenalidomid darf nicht begonnen werden, wenn die absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (Neutrophile)  $< 1,0 \times 10^9/l$  ~~ist~~ und/oder die Zahl der Thrombozyten  $< 75 \times 10^9/l$  ~~ist~~ oder, abhängig von der Knochenmarksinfiltration durch Plasmazellen, die Zahl der Thrombozyten  $< 30 \times 10^9/l$  ist.

### Empfohlene Dosisanpassungen während der Behandlung und bei Wiederaufnahme der Behandlung

Für den Umgang mit einer Grad-3- oder Grad-4-Neutropenie oder --Thrombozytopenie, sowie jeder anderen Grad-3- oder Grad-4-Toxizität ~~Grad 3 oder 4~~, die als Lenalidomid-bedingt bewertet wird, werden Dosisanpassungen, wie unten beschrieben, empfohlen.

- Schritte zur Dosisreduktion

Initialdosis	25 mg
Dosisstufe -1	15 mg
Dosisstufe -2	10 mg
Dosisstufe -3	5 mg

### • ~~Thrombozytenzahl~~

- Thrombozytopenie

Veränderung Thrombozytenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Erster Abfall auf $< 30 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf $\geq 30 \times 10^9/l$	Fortsetzung mit Lenalidomid auf der Dosisstufe -1
Bei jedem weiteren Abfall unter $30 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf $\geq 30 \times 10^9/l$	Fortsetzung mit Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe (Dosisstufe -2 oder -3) einmal täglich. Nicht unter 5 mg einmal täglich dosieren.

### • ~~Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (Neutrophile)~~

- Neutropenie

Veränderung Neutrophilenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Erster Abfall auf $< 0,5 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf $\geq 0,5 \times 10^9/l$ bei Neutropenie als einzige beobachtete Toxizität	Fortsetzung mit der Initialdosis Lenalidomid einmal täglich
Wiederanstieg auf $\geq 0,5 \times 10^9/l$ bei Beobachtung anderer dosisabhängiger hämatologischer Toxizitäten außer Neutropenie	Fortsetzung mit Lenalidomid auf der Dosisstufe -1 einmal täglich
Bei jedem weiteren Abfall unter $< 0,5 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Fortsetzung mit Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe (Dosisstufe -1, -2 oder -3) einmal täglich. Nicht unter 5 mg einmal täglich dosieren.

Bei Auftreten einer Neutropenie sollte der Arzt den Einsatz von Wachstumsfaktoren bei der Behandlung der Patienten in Betracht ziehen.

### Myelodysplastische Syndrome

Die Behandlung mit Lenalidomid darf nicht begonnen werden, wenn die absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (Neutrophile)  $< 0,5 \times 10^9/l$  und/oder die Zahl der Thrombozyten  $< 25 \times 10^9/l$  ist.

### Empfohlene Dosierung

Die empfohlene Initialdosis Lenalidomid beträgt 10 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 - 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen. Die Dosierung wird auf der Basis von klinischen Befunden und Laborbefunden fortgesetzt oder modifiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Empfohlene Dosisanpassungen während der Behandlung und bei Wiederaufnahme der Behandlung

Für den Umgang mit einer Grad-3- oder Grad-4-Neutropenie oder -Thrombozytopenie sowie jeder anderen Grad-3- oder Grad-4-Toxizität, die als Lenalidomid-bedingt bewertet wird, werden Dosisanpassungen, wie unten beschrieben, empfohlen.

- *Schritte zur Dosisreduktion*

Initialdosis	10 mg einmal täglich an den Tagen 1 - 21 jedes 28-Tage-Zyklus
Dosisstufe -1	5 mg einmal täglich an den Tagen 1 - 28 jedes 28-Tage-Zyklus
Dosisstufe -2	2,5 mg einmal täglich an den Tagen 1 - 28 jedes 28-Tage-Zyklus
Dosisstufe -3	2,5 mg jeden zweiten Tag an den Tagen 1 - 28 jedes 28-Tage-Zyklus

Patienten mit einer Initialdosis von 10 mg mit Thrombozytopenie oder Neutropenie:

- *Thrombozytopenie*

Veränderung Thrombozytenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Abfall auf $< 25 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf $\geq 25 \times 10^9/l$ bis $< 50 \times 10^9/l$ bei mindestens 2 Messungen für $\geq 7$ Tage oder Wiederanstieg der Thrombozytenzahl irgendwann auf $\geq 50 \times 10^9/l$	Fortsetzung mit Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe (Dosisstufe -1, -2 oder -3)

- *Neutropenie*

Veränderung Neutrophilenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Abfall auf $< 0,5 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Fortsetzung mit Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe (Dosisstufe -1, -2 oder -3)

Patienten mit anderen Toxizitäten

Bei Auftreten anderer Grad-3- oder Grad-4-Toxizitäten, die als Lenalidomid-bedingt bewertet werden, sollte die Behandlung abgebrochen und nach Ermessen des behandelnden Arztes auf der nächst niedrigeren Dosisstufe fortgesetzt werden, sobald sich die Toxizität auf  $\leq$  Grad 2 zurückgebildet hat.

Bei einem Grad-2- oder Grad-3-Hautausschlag sollte eine Unterbrechung oder das Absetzen der Lenalidomid-Behandlung erwogen werden. Bei Auftreten eines Angioödems, eines Grad-4-Hautausschlags, bei Auftreten exfoliativer oder bullöser Hautreaktionen, bei Verdacht auf das Stevens-Johnson-Syndrom oder eine toxische epidermale Nekrolyse muss Lenalidomid abgesetzt werden. Wurde die Behandlung wegen derartiger Reaktionen beendet, sollte sie nicht mehr aufgenommen werden.

Absetzen von Lenalidomid

Bei Patienten, die innerhalb von 4 Monaten nach Therapiebeginn nicht zumindest ein geringfügiges erythrozythäres Ansprechen in Form einer mindestens 50%-igen Abnahme des Transfusionsbedarfs oder, wenn keine Transfusionen gegeben wurden, keinen Hämoglobin-Anstieg von 1 g/dl zeigen, muss die Lenalidomid-Behandlung abgesetzt werden.

## Besondere Patientengruppen

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Revlimid bei Kindern im Alter von 0 – 17 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Ältere Patienten

Die Auswirkungen des Alters auf die Pharmakokinetik von Lenalidomid wurden nicht untersucht. Lenalidomid wurde in klinischen Studien bei Patienten mit multiplen Myelom bis 86 Jahre **und bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen bis 95 Jahre** angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

Der Prozentsatz der Patienten **mit multiplen Myelom im Alter von 65 Jahren und älter** war in den Lenalidomid/Dexamethason- und Placebo/Dexamethason-Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Bezüglich **Sicherheit**~~Unbedenklichkeit~~ und Wirksamkeit wurde kein genereller Unterschied zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten beobachtet, es kann jedoch eine erhöhte Prädisposition bei älteren Patienten nicht ausgeschlossen werden.

**Bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen, die mit Lenalidomid behandelt wurden, war insgesamt kein Unterschied in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit zwischen Patienten über 65 Jahren und jüngeren Patienten festzustellen.**

Da ältere Patienten mit größerer Wahrscheinlichkeit an einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden, sollte die Dosis sorgfältig gewählt und die Nierenfunktion überwacht werden.

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da Lenalidomid hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, sollte die Dosis sorgfältig gewählt und die Nierenfunktion überwacht werden.

Für Patienten mit leichter Niereninsuffizienz **und multiplen Myelom oder myelodysplastischen Syndromen** ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz werden zu Beginn der Therapie folgende Dosisanpassungen empfohlen.

- *Multipl. Myelom*

Nierenfunktion (CLcr)	Dosisanpassung (Tage 1 bis 21 sich wiederholender 28-Tage-Zyklen)
Mäßige Niereninsuffizienz ( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ )	10 mg einmal täglich <sup>1</sup>
Schwere Niereninsuffizienz (CLcr < 30 ml/min, keine Dialyse erforderlich)	7,5 mg einmal täglich <sup>2,3</sup> 15 mg jeden zweiten Tag <sup>3</sup>
Terminale Niereninsuffizienz (TNI) (CLcr < 30 ml/min, Dialyse erforderlich)	5 mg einmal täglich. An Dialysetagen ist die Dosis nach der Dialyse zu verabreichen.

<sup>1</sup> Die Dosis kann nach 2 Zyklen auf 15 mg einmal täglich erhöht werden, wenn der Patient nicht auf die Behandlung anspricht und diese verträgt.

<sup>2</sup> In Ländern, in denen die 7,5 mg Kapsel erhältlich ist.

<sup>3</sup> Die Dosis kann auf 10 mg einmal täglich erhöht werden, wenn der Patient die Behandlung verträgt.

Nach Beginn der Lenalidomid-Behandlung sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine spätere Anpassung der Lenalidomid-Dosierung auf der für den Patienten individuellen Verträglichkeit der Behandlung basieren, wie oben beschrieben.

- *Myelodysplastische Syndrome*

<b>Nierenfunktion (CLcr)</b>		<b>Dosisanpassung</b>
Mässige Niereninsuffizienz ( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ )	Initialdosis	5 mg einmal täglich (an den Tagen 1 - 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
	Dosisstufe -1	2,5 mg einmal täglich (an den Tagen 1 - 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
	Dosisstufe -2	2,5 mg jeden zweiten Tag (an den Tagen 1 - 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
Schwere Niereninsuffizienz ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ , keine Dialyse erforderlich)	Initialdosis	2,5 mg einmal täglich (an den Tagen 1 - 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
	Dosisstufe -1	2,5 mg jeden zweiten Tag (an den Tagen 1 - 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
	Dosisstufe -2	2,5 mg zweimal wöchentlich (an den Tagen 1 - 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
Terminale Niereninsuffizienz (TNI) ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ , Dialyse erforderlich)	Initialdosis	2,5 mg einmal täglich (an den Tagen 1 - 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
	Dosisstufe -1	2,5 mg jeden zweiten Tag (an den Tagen 1 - 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
	Dosisstufe -2	2,5 mg zweimal wöchentlich (an den Tagen 1 - 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
An den Dialysetagen sollte die Dosis nach der Dialyse gegeben werden.		

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Lenalidomid wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht explizit untersucht, und es gibt keine spezifischen Dosierungsempfehlungen.

#### Art der Anwendung

Revlimid Kapseln sollten jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Kapseln dürfen nicht geöffnet, zerbrochen oder zerkaut werden. Die Kapseln sollten im Ganzen vorzugsweise mit Wasser, mit oder außerhalb einer Mahlzeit, geschluckt werden. Wenn nach Vergessen einer Dosis weniger als 12 Stunden vergangen sind, kann der Patient die Einnahme noch nachholen. Wenn die Einnahme vergessen wurde und seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt mehr als 12 Stunden vergangen sind, darf der Patient die Dosis nicht mehr nachholen, sondern muss die Einnahme zur gewohnten Zeit am nächsten Tag fortsetzen.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Schwangere Frauen.
- Gebärfähige Frauen, es sei denn, es werden alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Warnhinweise zur Schwangerschaft

Lenalidomid ist strukturverwandt zu Thalidomid. Thalidomid ist eine bekanntermaßen beim Menschen teratogen wirkende Substanz, die schwere **lebensbedrohliche Fehlbildungen** ~~lebensbedrohende Geburtsschäden~~ verursacht. Die durch Lenalidomid in Affen verursachten Fehlbildungen sind vergleichbar mit denen, die für Thalidomid beschrieben sind (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Wenn Lenalidomid während der Schwangerschaft eingenommen wird, ist beim Menschen ein teratogener Effekt von Lenalidomid zu erwarten.

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 Patienten gilt als gebärfähig, es sei denn, sie erfüllt mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Alter  $\geq 50$  Jahre und seit  $\geq 1$  Jahr aus natürlicher Ursache amenorrhöisch\*.
- Vorzeitige Ovarialinsuffizienz, bestätigt durch einen Facharzt für Gynäkologie.
- Frühere bilaterale Salpingo-Oophorektomie oder Hysterektomie.
- XY-Genotyp, Turner-Syndrom, Uterusagenesie.

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

##### Beratung

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

- Sie versteht das zu erwartende teratogene Risiko für das ungeborene Kind.
- Sie versteht die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung ohne Unterbrechung, 4 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der gesamten Dauer der Behandlung und für 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung.
- Auch wenn eine Frau im gebärfähigen Alter amenorrhöisch ist, muss sie alle Anweisungen für eine zuverlässige Empfängnisverhütung befolgen.
- Sie muss in der Lage sein, die Maßnahmen zur Empfängnisverhütung zuverlässig durchzuführen.
- 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 Maßnahmen zur Empfängnisverhütung schnellstmöglich zu beginnen, sobald nach einem negativen Schwangerschaftstest Lenalidomid an sie abgegeben wurde.
- Sie versteht, dass Schwangerschaftstests notwendig sind, und stimmt zu, sich einem solchen alle 4 Wochen zu unterziehen, außer im Fall einer bestätigten Sterilisation (Tubenligatur).
- Sie bestätigt, dass sie die Gefahren und notwendigen Vorsichtsmaßnahmen, die mit der Anwendung von Lenalidomid verbunden sind, versteht.

Pharmakokinetische Daten haben gezeigt, dass Lenalidomid bei männlichen Patienten während der Einnahme in äußerst geringen Mengen in der Samenflüssigkeit auftritt und 3 Tage nach dem Absetzen des Arzneimittels bei gesunden Probanden nicht mehr in der Samenflüssigkeit nachweisbar ist (siehe Abschnitt 5.2). Als Vorsichtsmaßnahme müssen alle männlichen Patienten, die Lenalidomid einnehmen, folgende Voraussetzungen erfüllen:

- Sie verstehen das zu erwartende teratogene Risiko, wenn sie mit einer schwangeren oder gebärfähigen Frau sexuell verkehren.
- Sie verstehen, dass der Gebrauch von Kondomen **während der Behandlung und für 1 Woche nach Dosisunterbrechung und/oder Behandlungsabbruch erforderlich ist, wenn sie mit einer schwangeren oder gebärfähigen Frau sexuell verkehren, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung anwendet (auch wenn sich der Mann einer Vasektomie unterzogen hat).** ~~erforderlich ist, wenn sie mit einer schwangeren oder gebärfähigen Frau sexuell verkehren.~~

- Sie verstehen, dass sie, wenn ihre Partnerin während oder kurz nach Absetzen der Revlimid-Behandlung schwanger wird, unverzüglich den behandelnden Arzt informieren müssen und es wird empfohlen, die Partnerin zur Abklärung und Beratung an einen auf Teratologie spezialisierten oder auf diesem Gebiet erfahrenen Arzt zu verweisen.

Der verschreibende Arzt muss bei gebärfähigen Frauen sicherstellen, dass:

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

### Empfängnisverhütung

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

Die folgenden Methoden sind Beispiele für eine geeignete Empfängnisverhütung:

- Hormonimplantat
- Levonorgestrel-freisetzendes Intrauterinpeppar (IUP)
- Depot-Medroxyprogesteronacetat
- Sterilisation (Tubenligatur)
- Geschlechtsverkehr ausschließlich mit einem vasktomierten Partner; die Vasktomie 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 Lenalidomid und Dexamethason einnehmen, und in geringerem Maße bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen, die eine Lenalidomid-Monotherapie anwenden, 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 gelisteten wirksamen 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 Intrauterinpeppare sind zum Zeitpunkt der Insertion mit einem erhöhten Risiko für Infektionen sowie mit unregelmäßigen Vaginalblutungen assoziiert. Besonders bei Patientinnen mit Neutropenie sollte eine Antibiotika-Prophylaxe in Betracht gezogen werden.

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

### Schwangerschaftstest

Entsprechend der lokalen Vorgehensweise müssen bei gebärfähigen Frauen medizinisch überwachte Schwangerschaftstests mit einer minimalen Sensitivität von 25 mI.E./ml wie unten beschrieben durchgeführt werden. Diese Vorschrift gilt auch für gebärfähige Frauen, die absolute und ständige Enthaltbarkeit praktizieren. Der Schwangerschaftstest, die Ausstellung des Rezeptes und die Abgabe des Arzneimittels sollten idealerweise am selben Tag erfolgen. Die Abgabe von Lenalidomid an gebärfähige Frauen soll 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 medizinisch überwachter Schwangerschaftstest entweder während des Arztbesuches, bei dem Lenalidomid 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 Lenalidomid beginnt.

#### *Nachbeobachtung und Therapieende*

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

#### Männer

Während der Einnahme tritt Lenalidomid in äußerst geringen Mengen in der menschlichen Samenflüssigkeit auf und ist bei gesunden Probanden 3 Tage nach dem Absetzen des Arzneimittels nicht mehr in der Samenflüssigkeit nachweisbar (siehe Abschnitt 5.2). Als Vorsichtsmaßnahme und unter Berücksichtigung spezieller Patientenpopulationen mit verlängerter Eliminationszeit, wie z. B. bei eingeschränkter Nierenfunktion, müssen alle männlichen Patienten, die Lenalidomid einnehmen, während der gesamten Therapiezeit, während Einnahmeunterbrechungen und für 1 Woche nach Beendigung der Behandlung Kondome verwenden, wenn ihre Partnerin schwanger oder gebärfähig ist und [keine zuverlässige Empfängnisverhütung anwendet](#) (auch wenn sich der Mann einer Vasektomie unterzogen hat). ~~nicht verhütet.~~

#### Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

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

Die Patienten dürfen während der Behandlung mit Lenalidomid und für 1 Woche nach Beendigung der Behandlung kein Blut spenden.

#### Aufklärungsmaterial, Einschränkungen für die Verschreibung und Abgabe

Um Patienten zu helfen, eine fetale Lenalidomid-Exposition zu vermeiden, wird der Inhaber der Zulassung dem medizinischen Fachpersonal Aufklärungsmaterial zur Verfügung stellen, um die Warnungen vor der zu erwartenden Teratogenität von Lenalidomid zu verstärken, vor Behandlungsbeginn Ratschläge zur Kontrazeption zu erteilen und Aufklärung über die Notwendigkeit von Schwangerschaftstests zu liefern. Der verschreibende Arzt muss männliche und weibliche Patienten über das zu erwartende teratogene Risiko und die strengen Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen, wie sie im Schwangerschaftsverhütungsprogramm beschrieben sind, aufklären und die Patienten mit einer entsprechenden Patienteninformationsbroschüre, einer Patientenkarte und/oder ähnlichen Materialien gemäß dem national implementierten Patientenkartensystem ausstatten. In Zusammenarbeit mit jeder zuständigen nationalen Behörde wurde ein national kontrolliertes Distributionssystem eingeführt. Das kontrollierte Distributionssystem umfasst die Verwendung einer Patientenkarte und/oder ähnlicher Materialien zur Kontrolle der Verschreibung und/oder Abgabe und für die Erfassung detaillierter Angaben über die Indikation, um die Off-Label-Anwendung innerhalb des Landes genau zu überwachen. Im Idealfall sollten der Schwangerschaftstest, das Ausstellen des Rezepts und die Abgabe des Arzneimittels am gleichen Tag erfolgen. Die Abgabe von Lenalidomid an gebärfähige Frauen muss innerhalb von 7 Tagen nach der Verschreibung und nach einem ärztlich beaufsichtigten Schwangerschaftstest mit negativem Ergebnis erfolgen. ~~Gebärfähige Frauen und, falls zutreffend, auch männliche Patienten müssen vom Arzt in vollem Umfang über das zu erwartende teratogene Risiko und über die strengen Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen, wie sie im Schwangerschaftsverhütungsprogramm beschrieben sind, aufgeklärt werden.~~

#### Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### *Herz- und Gefäßerkrankungen*

###### *Myokardinfarkt*

Es liegen Berichte über Myokardinfarkte bei Patienten vor, die mit Lenalidomid behandelt wurden, insbesondere von Patienten mit bekannten Risikofaktoren. Patienten mit bekannten Risikofaktoren – einschließlich einer früher aufgetretenen Thrombose – sind engmaschig zu überwachen und es sollten Maßnahmen ergriffen werden, um alle beeinflussbaren Risikofaktoren (wie z. B. Rauchen, Hypertonie und

Hyperlipidämie) zu minimieren.

#### *Venöse und arterielle thromboembolische Ereignisse*

Bei Patienten mit multiplem Myelom ist die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason mit einem erhöhten Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (vorwiegend tiefe Venenthrombosen und pulmonale Embolie) sowie arterielle thromboembolische Ereignisse (vorwiegend Myokardinfarkt und zerebrovaskuläre Ereignisse) verbunden – siehe Abschnitte 4.5 und 4.8.

Bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen war die Behandlung mit einer Lenalidomid-Monotherapie ebenfalls mit einem Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (vorwiegend tiefe Venenthrombosen und pulmonale Embolie) verbunden, allerdings in einem geringeren Maße als bei Patienten mit multiplem Myelom – siehe Abschnitte 4.5 und 4.8.

Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten einer Thromboembolie – einschließlich einer früher aufgetretenen Thrombose – müssen daher engmaschig überwacht werden. Es sollten Maßnahmen ergriffen werden, um alle beeinflussbaren Risikofaktoren (wie z. B. Rauchen, Hypertonie und Hyperlipidämie) zu minimieren. Die gleichzeitige Gabe von erythropoeseestimulierenden Substanzen oder thromboembolische Ereignisse in der Vorgeschichte erhöhen möglicherweise bei diesen Patienten auch das Thromboserisiko. Daher sollten erythropoeseestimulierende Substanzen oder andere Substanzen, die das Thromboserisiko erhöhen können, wie zum Beispiel eine Hormonersatztherapie, bei Patienten mit multiplem Myelom, die Lenalidomid mit Dexamethason erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Eine Hämoglobinkonzentration von mehr als 12 g/dl sollte zum Absetzen der erythropoeseestimulierenden Substanzen führen.

Patienten und Ärzte sind angehalten, auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie zu achten. Die Patienten sollten angewiesen werden, sich bei Auftreten von Symptomen wie Kurzatmigkeit, Brustschmerz oder Schwellungen an Armen oder Beinen in medizinische Behandlung zu begeben. Die Anwendung von Arzneimitteln zur Thrombose-Prophylaxe sollte insbesondere für Patienten mit zusätzlichen thromboembolischen Risikofaktoren empfohlen werden. Die Entscheidung für Maßnahmen zur Thrombose-Prophylaxe sollte nach sorgfältiger Beurteilung der zugrunde liegenden Risikofaktoren für jeden Patienten individuell getroffen werden.

Bei Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses ist die Behandlung abzubrechen und eine Standard-Antikoagulationstherapie zu beginnen. Sobald sich der Zustand des Patienten unter der Antikoagulationstherapie stabilisiert hat und jegliche Komplikationen des thromboembolischen Ereignisses behandelt worden sind, kann die Lenalidomid-Behandlung nach einer entsprechenden Nutzen-Risiko-Beurteilung wieder mit der ursprünglichen Dosis fortgesetzt werden. Der Patient sollte die Antikoagulationstherapie während der Lenalidomid-Behandlung fortsetzen.

#### *Neutropenie und Thrombozytopenie*

Zu den wichtigsten dosislimitierenden Toxizitäten von Lenalidomid gehören Neutropenie und Thrombozytopenie. Zur Überwachung von Zytopenien muss unmittelbar vor Behandlungsbeginn, wöchentlich während der ersten 8 Wochen der Therapie mit Lenalidomid und danach monatlich ein komplettes Blutbild, einschließlich Leukozytenzahl mit Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit, erstellt werden. Eine Dosisreduktion kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Beim Auftreten einer Neutropenie sollte der Arzt den Einsatz von Wachstumsfaktoren bei der Behandlung der Patienten in Betracht ziehen. Die Patienten sollten angewiesen werden, febrile Episoden sofort zu melden. Die gleichzeitige Gabe von Lenalidomid mit anderen myelosuppressiven Substanzen sollte mit Vorsicht vorgenommen werden.

- Multiples Myelom

Die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason bei Patienten mit multiplem Myelom ist mit einem erhöhten Auftreten von Grad-4-Neutropenie verbunden (bei 5,1% der mit Lenalidomid/Dexamethason behandelten Patienten im Vergleich zu 0,6% der mit Placebo/Dexamethason behandelten Patienten; siehe Abschnitt 4.8). Febrile Episoden einer Grad-4-Neutropenie wurden gelegentlich beobachtet (bei 0,6% der mit Lenalidomid/Dexamethason behandelten Patienten im Vergleich zu 0,0% der mit Placebo/Dexamethason behandelten Patienten; siehe Abschnitt 4.8). ~~Patienten sollten angewiesen werden, febrile Episoden sofort zu~~

~~melden. Eine Reduzierung der Dosis kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Beim Auftreten einer Neutropenie sollte der Arzt den Einsatz von Wachstumsfaktoren bei der Behandlung der Patienten in Betracht ziehen.~~

Die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason bei Patienten mit multiplem Myelom ist mit einem erhöhten Auftreten von Thrombozytopenien Grad 3 bzw. Grad 4 verbunden (bei 9,9% bzw. 1,4% der mit Lenalidomid/Dexamethason behandelten Patienten im Vergleich zu 2,3% und 0,0% der mit Placebo/Dexamethason behandelten Patienten; siehe Abschnitt 4.8). Patienten und Ärzte sind angehalten, insbesondere bei Anwendung von Begleitmedikationen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen (siehe Abschnitt 4.8 Hämorrhagische Erkrankungen), auf Anzeichen und Symptome von Blutungen, einschließlich Petechien und Epistaxis, zu achten. ~~Eine Reduzierung der Dosis von Lenalidomid kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).~~

- Myelodysplastische Syndrome

Die Behandlung mit Lenalidomid von Patienten mit myelodysplastischen Syndromen ist mit einer höheren Inzidenz von Grad-3- und Grad-4-Neutropenie und -Thrombozytopenie verbunden im Vergleich zu Patienten unter Placebo (siehe Abschnitt 4.8).

~~Zur Überwachung von Zytopenien muss zu Behandlungsbeginn, während der ersten 8 Wochen der Therapie mit Lenalidomid wöchentlich und danach monatlich ein komplettes Blutbild einschließlich Leukozytenzahl mit Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit erstellt werden.~~

~~Zu den wichtigsten dosislimitierenden Toxizitäten von Lenalidomid gehören Neutropenie und Thrombozytopenie. Daher sollte die gemeinsame Gabe von Lenalidomid mit anderen myelosuppressiven Substanzen mit Vorsicht vorgenommen werden.~~

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Lenalidomid wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Daher sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Dosis sorgfältig gewählt und die Nierenfunktion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Schilddrüsenfunktion*

Es wurden Fälle von Hypothyreose berichtet, weshalb eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion in Betracht gezogen werden sollte.

#### *Periphere Neuropathie*

Lenalidomid ist strukturverwandt zu Thalidomid, das bekanntermaßen schwere periphere Neuropathien hervorrufen kann. Derzeit kann ein neurotoxisches Potential von Lenalidomid in Verbindung mit einer Langzeitanwendung nicht ausgeschlossen werden.

#### *Tumorlyse-Syndrom*

Da Lenalidomid antineoplastische Wirkung besitzt, kann es zu den Komplikationen eines Tumorlyse-Syndroms kommen. Gefährdet sind Patienten mit einer hohen Tumorlast vor Behandlungsbeginn. Diese Patienten sind engmaschig zu überwachen und es müssen geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

#### *Allergische Reaktionen*

Es wurde über Fälle von allergischen Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, bei denen es bereits einmal unter der Behandlung mit Thalidomid zu allergischen Reaktionen kam, sind engmaschig zu überwachen, da in der Literatur über eine mögliche Kreuzreaktion zwischen Lenalidomid und Thalidomid berichtet wurde.

### *Schwere Hautreaktionen*

Über Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) wurde berichtet. Bei exfoliativen oder bullösen Hautausschlägen oder Verdacht auf SJS oder TEN muss Lenalidomid abgesetzt und soll nach einem Absetzen wegen dieser Reaktionen nicht erneut angewendet werden. Bei anderen Formen von Hautreaktionen sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung mit Lenalidomid erwogen werden. Patienten mit anamnestisch bekanntem schwerem Hautausschlag in Zusammenhang mit der Anwendung von Thalidomid sollten nicht mit Lenalidomid behandelt werden.

### *Lactoseintoleranz*

Revlimid Kapseln enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### *Nicht verbrauchte Kapseln*

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

### *Sekundäre Primärmalignome*

In klinischen Studien wurde bei vorbehandelten Myelompatienten ein Anstieg sekundärer Primärmalignome (SPM) unter Lenalidomid/Dexamethason (3,98 pro 100 Patientenjahren) im Vergleich zu den Kontrollgruppen (1,38 pro 100 Patientenjahren) beobachtet. Bei den nicht-invasiven SPM handelt es sich um Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut. Die meisten invasiven SPM waren solide Malignome.

In klinischen Studien an Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom wurde bei Patienten, die Revlimid erhielten (7,0 %), eine 4-fach erhöhte Inzidenz von SPM im Vergleich zu den Kontrollgruppen (1,8 %) 4-fach erhöhte Inzidenz sekundärer Primärmalignome beobachtet. Unter den invasiven SPM wurden bei Patienten, die Revlimid in Kombination mit Melphalan oder unmittelbar nach hochdosierter Melphalantherapie und ASZT erhielten, Fälle von AML, MDS und soliden Malignomen beobachtet; Fälle von B-Zell-Malignomen (einschließlich Morbus Hodgkin) wurden in den klinischen Studien beobachtet, in denen die Patienten Revlimid nach ASZT erhielten.

Das Risiko für das Auftreten von SPM muss vor Beginn der Behandlung mit Revlimid berücksichtigt werden. Die Ärzte sollten die Patienten vor und während der Behandlung mithilfe der üblichen Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung hinsichtlich des Auftretens von SPM sorgfältig untersuchen und gegebenenfalls eine Therapie einleiten.

### *Progression zur akuten myeloischen Leukämie bei MDS mit Niedrig- und Intermediär-1-Risiko*

- Karyotyp

Ausgangsparameter wie eine komplexe Zytogenetik sind bei transfusionsabhängigen Patienten mit Del(5q)-Anomalie mit einer Progression zur AML assoziiert. In einer klinischen Studie zu Revlimid bei myelodysplastischen Syndromen mit Niedrig- oder Intermediär-1-Risiko zeigten Patienten mit komplexer Zytogenetik das höchste kumulative geschätzte 2-Jahres-Risiko für eine Progression zur AML (38,6 %). Bei Patienten mit einer isolierten Del(5q)-Anomalie betrug die geschätzte 2-Jahres-Progressionsrate zur AML 13,8 % verglichen mit 17,3 % bei Patienten mit del(5q) und einer zusätzlichen zytogenetischen Anomalie.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Revlimid bei einem mit del(5q) und komplexer Zytogenetik assoziierten MDS ist nicht bekannt.

- TP53-Status

Bei 20 bis 25% der Niedrig- und Intermediär-1-Risiko MDS-Patienten mit del(5q) ist eine TP53-Mutation vorhanden, die mit einem höherem Risiko der Progression zur akuten myeloischen Leukämie (AML) assoziiert ist. In der Post-hoc-Analyse einer klinischen Prüfung mit Revlimid bei myelodysplastischen Syndromen mit Niedrig- oder Intermediär-1-Risiko (MDS-004) betrug die geschätzte 2-Jahres-Progressionsrate zur AML bei Patienten, die positiv für IHC-p53 waren, 27,5 % (1 % Cut-off bei starker Kernfärbung unter Verwendung einer immunhistochemischen Beurteilung des p53-Proteins als Surrogat für den TP53-Mutationsstatus) und bei Patienten, die negativ für IHC-p53 waren, 3,6 % (p=0,0038) (siehe Abschnitt 4.8).

### Lebererkrankungen

Bei Patienten, die eine Lenalidomid-Behandlung in Kombination mit Dexamethason erhielten, wurde über das Auftreten von Leberinsuffizienz, darunter Fälle mit tödlichem Verlauf, berichtet: akute Leberinsuffizienz, toxische Hepatitis, zytolytische Hepatitis, cholestatische Hepatitis und gemischte zytolytische/cholestatische Hepatitis wurden gemeldet. Die Mechanismen der schweren arzneimittelbedingten Hepatotoxizität sind nach wie vor unbekannt, obwohl in manchen Fällen eine vorbestehende virale Lebererkrankung, erhöhte Ausgangswerte der Leberenzyme und möglicherweise eine Antibiotikabehandlung Risikofaktoren sein können.

Es wurde häufig über abnormale Leberfunktionswerte berichtet, die generell asymptomatisch und nach Therapieunterbrechung reversibel waren. Sobald die Leberfunktionsparameter zum Ausgangsniveau zurückgekehrt sind kann eine Behandlung mit einer niedrigeren Dosis in Betracht gezogen werden.

Lenalidomid wird über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, ist es wichtig, eine Dosisanpassung vorzunehmen, um Plasmaspiegel zu verhindern, die das Risiko für häufigere hämatologische Nebenwirkungen oder eine Hepatotoxizität erhöhen könnten. Eine Überwachung der Leberfunktion wird daher empfohlen, insbesondere bei gleichzeitig bestehenden oder in der Vorgeschichte vorkommenden viralen Leberinfektionen oder wenn Lenalidomid in Kombination mit Medikamenten verabreicht wird, von denen bekannt ist, dass sie mit Leberfunktionsstörungen assoziiert sind.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Erythropoese-stimulierende Substanzen oder andere Substanzen, die das Thromboserisiko erhöhen können, wie zum Beispiel eine Hormonersatztherapie, sollten bei Patienten mit multiplem Myelom, die Lenalidomid mit Dexamethason erhalten, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

#### Orale Kontrazeptiva

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit oralen Kontrazeptiva durchgeführt. Lenalidomid ist kein Enzyminduktor. In einer *in-vitro*-Studie mit menschlichen Hepatozyten bewirkte Lenalidomid in keiner der verschiedenen untersuchten Konzentrationen eine Induktion von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP3A4/5. Daher ist bei einer alleinigen Verabreichung von Lenalidomid nicht mit einer Induktion zu rechnen, die zu einer verringerten Wirksamkeit von Arzneimitteln, einschließlich hormonalen Kontrazeptiva, führt. Dexamethason ist jedoch bekanntermaßen ein schwacher bis mäßiger Induktor von CYP3A4 und beeinflusst vermutlich auch andere Enzyme wie auch Transporter. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva während der Behandlung reduziert sein könnte. Es müssen zuverlässige Maßnahmen zur Vermeidung einer Schwangerschaft ergriffen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

#### Warfarin

Die gleichzeitige Gabe multipler Dosen von 10 mg Lenalidomid hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von R- und S-Warfarin. Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 25 mg Warfarin hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Lenalidomid. Es ist jedoch nicht bekannt, ob in der klinischen Anwendung (begleitende Behandlung mit Dexamethason) eine Wechselwirkung stattfindet. Dexamethason ist ein schwacher bis mittelstarker Enzyminduktor, und sein Effekt auf Warfarin ist nicht bekannt. Eine engmaschige Überwachung der Warfarinkonzentration während der Behandlung ist angezeigt.

#### Digoxin

Die begleitende Gabe von 10 mg Lenalidomid/Tag erhöhte die Plasmaverfügbarkeit von Digoxin (0,5 mg, Einzeldosis) um 14% mit einem 90%-KI (Konfidenzintervall) [0,52% - 28,2%]. Es ist nicht bekannt, ob der Effekt in der Therapiesituation (höhere Lenalidomid-Dosen und begleitende Therapie mit Dexamethason) abweicht. Daher ist während der Behandlung mit Lenalidomid eine Überwachung der Digoxin-Konzentration angezeigt.

### Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Die gleichzeitige Verabreichung von Lenalidomid, einem PGP-Substrat, mit bekannten PGP-Inhibitoren (Cyclosporin, Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Quinidin, Verapamil) kann zum Ansteigen der Plasmaspiegel und damit zu einer Zunahme der Toxizität führen. Wenn eine solche Kombinationsbehandlung gegeben werden soll, müssen die Patienten engmaschig bezüglich dem Auftreten von Nebenwirkungen überwacht werden.

Ergebnisse klinischer *in-vitro*-Metabolismus-Studien zeigen, dass Lenalidomid nicht durch Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert wird, was darauf hinweist, dass metabolische Wechselwirkungen bei Gabe von Lenalidomid zusammen mit Arzneimitteln, die Cytochrom-P450-Enzyme hemmen, beim Menschen unwahrscheinlich sind. *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Lenalidomid keinen hemmenden Effekt auf CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A hat.

## **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 Lenalidomid behandelt wird, zu einer Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung abgebrochen werden und die Patientin muss zur Abklärung und Beratung an einen Teratologen oder an einen Arzt mit Erfahrung in Teratologie, überwiesen werden. Wenn die Partnerin eines männlichen Patienten, der mit Lenalidomid behandelt wird, schwanger wird, wird empfohlen, sie zur Abklärung und Beratung an einen Teratologen oder an einen Arzt mit Erfahrung in Teratologie zu überweisen.

Während der Einnahme tritt Lenalidomid in äußerst geringen Mengen in der menschlichen Samenflüssigkeit auf und ist bei gesunden Probanden 3 Tage nach dem Absetzen des Arzneimittels nicht mehr in der Samenflüssigkeit nachweisbar (siehe Abschnitt 5.2). Als Vorsichtsmaßnahme und unter Berücksichtigung spezieller Patientenpopulationen mit verlängerter Eliminationszeit, wie z. B. bei eingeschränkter Nierenfunktion, müssen alle männlichen Patienten, die Lenalidomid einnehmen, während der gesamten Therapiedauer, während Einnahmeunterbrechungen und für 1 Woche nach Beendigung der Behandlung Kondome verwenden, wenn ihre Partnerin schwanger oder gebärfähig ist und nicht verhütet.

### Schwangerschaft

Lenalidomid ist strukturverwandt zu Thalidomid. Thalidomid ist eine bekanntermaßen beim Menschen teratogen wirkende Substanz, die schwere lebensbedrohliche Fehlbildungen lebensbedrohende Geburtsschäden verursacht.

Die durch Lenalidomid in Affen verursachten Fehlbildungen sind vergleichbar mit denen, die für Thalidomid beschrieben sind (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb ist ein teratogener Effekt von Lenalidomid zu erwarten und Lenalidomid während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lenalidomid in die Muttermilch übergeht. Deshalb sollte das Stillen während der Behandlung mit Lenalidomid abgebrochen werden.

### Fertilität

Eine Fertilitätsstudie mit Lenalidomid-Dosen bis zu 5.000 mg/kg an Ratten (dem 600-fachen der für den Menschen vorgesehenen Dosis von 10 mg bezogen auf die Körperoberfläche) ergab keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität und keine Toxizität für die Muttertiere.

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

Lenalidomid hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In Zusammenhang mit der Anwendung von Lenalidomid wurde über Erschöpfung, Schwindel, Somnolenz und verschwommenes Sehen berichtet. Daher wird bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen zur Vorsicht geraten.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

#### *Multiples Myelom*

In zwei placebo-kontrollierten Phase-III-Studien wurden 353 Patienten mit multiplem Myelom mit einer Kombination aus Lenalidomid/Dexamethason und 351 Patienten mit einer Kombination aus Placebo/Dexamethason behandelt.

Die schwersten Nebenwirkungen waren:

- Venöse Thromboembolie (tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie) (siehe Abschnitt 4.4)
- Grad-4-Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4)

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen, die in den gepoolten klinischen Studien zum multiplen Myelom (MM-009 und MM-010) unter Lenalidomid auftraten, waren Fatigue (43,9 %), Neutropenie (42,2 %), Obstipation (40,5 %), Diarrhoe (38,5 %) Muskelkrämpfe (33,4 %), Anämie (31,4 %), Thrombozytopenie (21,5 %) und Hautausschlag (21,2 %).

#### *Myelodysplastisches Syndrom*

Das gesamte Sicherheitsprofil von Revlimid bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen stützt sich auf Daten von insgesamt 286 Patienten aus einer Phase-II-Studie und einer Phase-III-Studie (siehe Abschnitt 5.1). In der Phase-II-Studie wurden alle 148 Patienten mit Lenalidomid behandelt. In der Phase-III-Studie wurden während der doppelblinden Phase 69 Patienten mit 5 mg Lenalidomid, 69 Patienten mit 10 mg und 67 Patienten mit Placebo behandelt.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse traten tendenziell in den ersten 16 Wochen der Behandlung mit Lenalidomid auf.

Schwere Nebenwirkungen waren:

- Venöse Thromboembolie (tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie) (siehe Abschnitt 4.4)
- Grad-3- oder Grad-4-Neutropenie, febrile Neutropenie und Grad-3- oder Grad-4-Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4).

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen, die in den Lenalidomid-Gruppen häufiger auftraten als im Kontrollarm der Phase-III-Studie, waren Neutropenie (76,8 %), Thrombozytopenie (46,4 %), Diarrhoe (34,8 %), Obstipation (19,6 %), Nausea (19,6 %), Juckreiz (25,4 %), Hautausschlag (18,1 %), Fatigue (18,1 %) und Muskelkrämpfe (16,7 %).

### Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die bei Patienten beobachtet wurden, die **wegen eines multiplen Myeloms und myelodysplastischer Syndrome behandelt wurden** ~~Lenalidomid/Dexamethason erhielten~~, sind nachstehend nach Organsystem und Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeit ist definiert als: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die nachfolgende Tabelle wurde anhand von Daten aus **Hauptstudien zum multiplen Myelom und zu myelodysplastischen Syndromen** sowie anhand von Daten nach der Markteinführung nur für das **multiple Myelom** ~~den zulassungsrelevanten Studien~~ zusammengestellt. Die Daten wurden nicht im Hinblick auf eine längere Behandlungsdauer im Lenalidomid/Dexamethason-Arm im Vergleich zum Placebo/Dexamethason-Arm in den zulassungsrelevanten Studien **zum multiplen Myelom** angepasst (siehe Abschnitt 5.1).

Die Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle in die entsprechenden Kategorien eingeordnet und nach der in allen klinischen Hauptstudien beobachteten höchsten Häufigkeit aufgeführt.

**Tabelle 1: Nebenwirkungen, gemeldet bei Patienten mit multiplem Myelom aus klinischen Studien sowie aus Daten nach Markteinführung bei Patienten mit multiplem Myelom und bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen aus klinischen Studien und mit Lenalidomid-Behandlung<sup>#</sup> gemeldet wurden**

Systemorganklasse / Bevorzugte Bezeichnung	Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit	Grad 3 / 4 Nebenwirkungen / Häufigkeit
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<u>Sehr häufig</u> Pneumonie, Infektion der oberen Atemwege, bakterielle, virale und Pilzinfektionen (einschließlich opportunistische Infektionen) <u>Häufig</u> Sepsis, bakterielle, virale und Pilzinfektionen (einschließlich opportunistische Infektionen), Sinusitis	<u>Häufig</u> Pneumonie <sup>◊+</sup> , bakterielle, virale und Pilzinfektionen (einschließlich opportunistische Infektionen) <sup>◊</sup>
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	<u>Gelegentlich</u> Basalzellkarzinom Plattenepithelkarzinom der Haut <sup>^*</sup>	<u>Selten</u> Tumorlysesyndrom <sup>‡</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<u>Sehr häufig</u> Thrombozytopenie <sup>^</sup> , Neutropenien <sup>^</sup> , Anämie, hämorrhagische Erkrankung <sup>^</sup> , Leukopenien <u>Häufig</u> Panzytopenie <u>Gelegentlich</u> Hämolyse, Autoimmunhämolytische Anämie, hämolytische Anämie	<u>Sehr häufig</u> Thrombozytopenie <sup>◊</sup> , Neutropenien <sup>◊</sup> , Leukopenien <u>Häufig</u> Febrile Neutropenie <sup>◊</sup> , Anämie <sup>◊</sup> <u>Gelegentlich</u> Hyperkoagulation, Koagulopathie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<u>Gelegentlich</u> Überempfindlichkeitsreaktion <sup>^</sup>	
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	<u>Häufig</u> Hypothyreose	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<u>Sehr häufig</u> Hypokaliämie, Appetitlosigkeit <u>Häufig</u> Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Dehydratation, Eisenüberladung	<u>Häufig</u> Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Hyperglykämie <sup>◊</sup> , Appetitlosigkeit
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<u>Gelegentlich</u> Libidoverlust	<u>Häufig</u> Depression, veränderte Stimmung <sup>◊~</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<u>Sehr häufig</u> Periphere Neuropathien (ausgenommen motorische Neuropathie), Schwindel, Tremor, Störung der Geschmacksempfindung, Kopfschmerzen <u>Häufig</u> Ataxie, Gleichgewichtsstörungen	<u>Häufig</u> Schlaganfall, Schwindel, Synkope <u>Gelegentlich</u> Intrakranielle Blutung <sup>^</sup> , transitorische ischämische Attacke, zerebrale Ischämie

Systemorganklasse / Bevorzugte Bezeichnung	Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit	Grad 3 / 4 Nebenwirkungen / Häufigkeit
<b>Augenerkrankungen</b>	<u>Sehr häufig</u> Verschwommenes Sehen <u>Häufig</u> Reduzierte Sehschärfe, Katarakt	<u>Häufig</u> Katarakt <u>Gelegentlich</u> Erblindung
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	<u>Häufig</u> Taubheit (einschließlich Hypakusis), Tinnitus	
<b>Herzerkrankungen</b>	<u>Häufig</u> Vorhofflimmern, Bradykardie <u>Gelegentlich</u> Arrhythmie, QT-Zeit-Verlängerung, Vorhofflattern, ventrikuläre Extrasystolen	<u>Häufig</u> Myokardinfarkt <sup>◇</sup> , Vorhofflimmern <sup>◇</sup> , Kongestive Herzinsuffizienz <sup>◇</sup> , Tachykardie, <u>Herzinsuffizienz<sup>◇</sup></u>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<u>Sehr häufig</u> Venöse Thromboembolien, vorwiegend tiefe Venenthrombose und Lungenembolie <sup>^</sup> <u>Häufig</u> Hypotonie, Hypertonie, Ekchymosen <sup>^</sup> , <u>Hämatome</u>	<u>Sehr häufig</u> Venöse Thromboembolien, vorwiegend tiefe Venenthrombose und Lungenembolie <sup>◇</sup> <u>Gelegentlich</u> Ischämie, periphere Ischämie, intrakranielle venöse Sinusthrombose
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<u>Sehr häufig</u> Dyspnoe, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Bronchitis, Nasenbluten <sup>^</sup>	<u>Häufig</u> Atemnotsyndrom, <u>Bronchitis</u> <u>Nicht bekannt</u> Interstitielle Pneumonitis <sup>‡</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<u>Sehr häufig</u> Obstipation, Diarrhoe, <u>Bauchschmerzen</u> , Nausea, Erbrechen <u>Häufig</u> Gastrointestinale Blutungen (einschließlich rektale Blutungen, Hämorrhoidalblutung, peptische Ulkusblutungen und Zahnfleischbluten) <sup>^</sup> , <u>Bauchschmerzen</u> , Mundtrockenheit, Stomatitis, Dysphagie, <u>Dyspepsie</u> <u>Gelegentlich</u> Colitis, Typhlitis	<u>Häufig</u> Diarrhoe <sup>◇</sup> , Obstipation, Nausea, <u>Zahnschmerzen</u> <u>Nicht bekannt</u> Pankreatitis <sup>‡</sup>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<u>Häufig</u> Abnormale Leberfunktionstests <u>Gelegentlich</u> Leberinsuffizienz <sup>^</sup> <u>Nicht bekannt</u> Akute Leberinsuffizienz <sup>^‡</sup> , toxische Hepatitis <sup>^</sup> , zytolytische Hepatitis <sup>^‡</sup> , cholestatische Hepatitis <sup>^‡</sup> , gemischte zytolytische/cholestatische Hepatitis <sup>^‡</sup>	<u>Häufig</u> Abnormale Leberfunktionstests <u>Gelegentlich</u> Leberinsuffizienz <sup>^</sup> <u>Nicht bekannt</u> Akute Leberinsuffizienz <sup>^‡</sup> , toxische Hepatitis <sup>^‡</sup>

Systemorganklasse / Bevorzugte Bezeichnung	Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit	Grad 3 / 4 Nebenwirkungen / Häufigkeit
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<u>Sehr häufig</u> Hautausschläge, <b>trockene Haut</b> , <b>Juckreiz</b> <u>Häufig</u> Urtikaria, vermehrtes Schwitzen, <del>trockene Haut, Pruritus</del> , Hyperpigmentierung der Haut, Ekzem <u>Gelegentlich</u> Hautverfärbung, Lichtempfindlichkeitsreaktion	<u>Häufig</u> Hautausschläge, <b>Juckreiz</b> <u>Gelegentlich</u> Angioödem <sup>‡</sup> <u>Selten</u> Stevens-Johnson-Syndrom <sup>^‡</sup> Toxische epidermale Nekrolyse <sup>^‡</sup>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<u>Sehr häufig</u> Muskelkrämpfe, Knochenschmerzen, Muskuloskeletale Schmerzen bzw. Beschwerden und Bindegewebschmerzen bzw. – beschwerden, <b>Arthralgie, Myalgie</b> <u>Häufig</u> Gelenksschwellung	<u>Häufig</u> Muskelschwäche, Knochenschmerzen, <b>Rückenschmerzen</b> <sup>◇</sup> <u>Gelegentlich</u> Gelenksschwellung
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<u>Häufig</u> Hämaturie <sup>^</sup> , Harnverhalt, Harninkontinenz <u>Gelegentlich</u> Erworbenes Fanconi-Syndrom	<u>Häufig</u> Nierenversagen <sup>◇</sup> <u>Gelegentlich</u> Renale Tubulusnekrose
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	<u>Häufig</u> Erektile Dysfunktion	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<u>Sehr häufig</u> Fatigue, Ödeme (einschließlich periphere Ödeme), Fieber, grippeähnliche Erkrankungen (einschließlich Fieber, <b>Husten</b> , Myalgie, muskuloskeletale Schmerzen, Kopfschmerzen und Rigor) <u>Häufig</u> Brustschmerzen, Lethargie	<u>Häufig</u> Fatigue, <b>Fieber, Sturz</b>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<u>Häufig</u> Prellungen <sup>^</sup>	

<sup>^</sup>Siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

<sup>‡</sup>Berichte aus Daten nach Markteinführung

<sup>◇</sup> Als schwerwiegend gemeldete unerwünschte Ereignisse bei myelodysplastischen Syndromen in klinischen Studien.

<sup>\*</sup>Pneumonie wurde bei myelodysplastischen Syndromen in der Phase-II-Studie sehr häufig als ein schwerwichtiges unerwünschtes Ereignis gemeldet.

<sup>^</sup>Veränderte Stimmung wurde als ein häufiges schwerwichtiges unerwünschtes Ereignis bei myelodysplastischen Syndromen in der Phase-III-Studie gemeldet. Das Ereignis wurde nicht als Grad-3- oder Grad-4-Ereignis gemeldet.

<sup>‡</sup>Für myelodysplastische Syndrome angewendeter Algorithmus:

- Phase-III-Studie zu myelodysplastischen Syndromen (doppelblinded Sicherheitskollektiv, Unterschied zwischen Lenalidomid 5/10 mg und Placebo nach dem initialen Dosierungsregime bei mindestens 2 Patienten)
  - Alle unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse mit  $\geq 5\%$  der Patienten in der Lenalidomid-Gruppe und einem Unterschied von mindestens 2 % im Anteil zwischen Lenalidomid und Placebo.
  - Alle unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse von Grad 3 oder Grad 4 bei 1 % der Patienten in der Lenalidomid-Gruppe und einem Unterschied von mindestens 1 % im Anteil zwischen Lenalidomid und Placebo.
  - Alle unter der Behandlung auftretenden schwerwichtigen unerwünschten Ereignisse bei 1 % der Patienten in der Lenalidomid-Gruppe und einem Unterschied von mindestens 1 % im Anteil zwischen Lenalidomid und Placebo.

- Myelodysplastische Syndrome in der Phase-II-Studie
  - Alle unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse bei  $\geq 5$  % der mit Lenalidomid behandelten Patienten
  - Alle unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse von Grad 3 oder Grad 4 bei 1 % der mit Lenalidomid behandelten Patienten
  - Alle unter der Behandlung auftretenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei 1 % der mit Lenalidomid behandelten Patienten
- Algorithmus, der für den Einschluss in die Fachinformation (SmPC) angewendet wurde: Alle mit dem Algorithmus für die Phase-III-Studie erfassten Nebenwirkungen sind in die europäische Fachinformation aufgenommen worden. Für diese Nebenwirkungen wurde eine zusätzliche Kontrolle der Häufigkeit von Nebenwirkungen, die mit dem Algorithmus der Phase-II-Studie erfasst wurden, durchgeführt, und wenn die Nebenwirkungshäufigkeit in der Phase-II-Studie höher war als in der Phase-III-Studie, wurde das Ereignis mit der Häufigkeit in die europäische Fachinformation aufgenommen, mit der es in der Phase-II-Studie aufgetreten war.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Teratogenität

Lenalidomid ist strukturverwandt zu Thalidomid. Thalidomid ist eine bekanntermaßen beim Menschen teratogen wirkende Substanz, die schwere lebensbedrohliche **Fehlbildungen** **Geburtsschäden** verursacht. Die durch Lenalidomid in Affen verursachten Fehlbildungen sind vergleichbar mit denen, die für Thalidomid beschrieben sind (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Wenn Lenalidomid während der Schwangerschaft eingenommen wird, ist beim Menschen ein teratogener Effekt von Lenalidomid zu erwarten.

### Neutropenie und Thrombozytopenie

- *Multiplres Myelom*

Die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason bei Patienten mit multiplem Myelom ist mit einem erhöhten Auftreten von Neutropenie Grad 4 verbunden (bei 5,1% der mit Lenalidomid/Dexamethason behandelten Patienten im Vergleich zu 0,6% der mit Placebo/Dexamethason behandelten Patienten). Episoden einer febrilen Neutropenie Grad 4 wurden gelegentlich beobachtet (bei 0,6% der mit Lenalidomid/Dexamethason behandelten Patienten im Vergleich zu 0,0% der mit Placebo/Dexamethason behandelten Patienten).

Die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason bei Patienten mit multiplem Myelom ist mit einem erhöhten Auftreten von Thrombozytopenien Grad 3 bzw. Grad 4 verbunden (bei 9,9% bzw. 1,4% der mit Lenalidomid/Dexamethason behandelten Patienten im Vergleich zu 2,3% bzw. 0,0% der mit Placebo/Dexamethason behandelten Patienten).

- *Myelodysplastische Syndrome*

Bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen ist Lenalidomid mit einer höheren Inzidenz von Grad-3- oder Grad-4-Neutropenien (74,6 % der mit Lenalidomid behandelten Patienten im Vergleich zu 14,9 % der Patienten unter Placebo in der Phase-III-Studie) verbunden. Episoden mit febriler Neutropenie von Grad 3 oder Grad 4 wurden bei 2,2 % der mit Lenalidomid behandelten Patienten im Vergleich zu 0,0 % der Patienten unter Placebo beobachtet. Lenalidomid ist mit einer höheren Inzidenz von Grad-3- oder Grad-4-Thrombozytopenien verbunden (37 % der mit Lenalidomid behandelten Patienten im Vergleich zu 1,5 % der Patienten unter Placebo in der Phase-III-Studie).

### Venöse Thromboembolie

Die Anwendung von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ist bei Patienten mit multiplem Myelom mit einem erhöhten Risiko für tiefe Venenthrombosen und pulmonale Embolien verbunden, und in geringerem Maße auch bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen, die eine Lenalidomid-Monotherapie erhalten. **Bei Patienten mit multiplem Myelom ist die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason mit einem erhöhten Risiko für tiefe Venenthrombosen und pulmonale Embolie verbunden** (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Gabe von erythropoese-stimulierenden Substanzen oder tiefe Venenthrombosen in der Vorgeschichte erhöhen möglicherweise bei diesen Patienten das Thromboserisiko.

### Myokardinfarkt

Es liegen Berichte über Myokardinfarkte bei Patienten vor, die mit Lenalidomid behandelt wurden, insbesondere von Patienten mit bekannten Risikofaktoren.

### Hämorrhagische Erkrankungen

Hämorrhagische Erkrankungen sind unter verschiedenen Organsystemklassen aufgeführt: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Nervensystems (intrakranielle Blutungen), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Nasenbluten), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Zahnfleischbluten, Hämorrhoidalblutung, rektale Blutung), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Hämaturie), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Bluterguss) sowie Gefäßerkrankungen (Ekchymosen).

### Allergische Reaktionen

Es wurde über Fälle von allergischen Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. In der Literatur wurde über eine mögliche Kreuzreaktion zwischen Lenalidomid und Thalidomid berichtet.

### Schwere Hautreaktionen

Über SJS und TEN wurde berichtet. Patienten mit anamnestisch bekanntem schwerem Hautausschlag in Zusammenhang mit einer Thalidomid-Behandlung sollten nicht mit Lenalidomid behandelt werden.

### Sekundäre Primärmalignome

\*In klinischen Studien bei vorbehandelten Myelompatienten unter Lenalidomid/Dexamethason im Vergleich zu den Kontrollgruppen, in erster Linie Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut.

### Akute myeloische Leukämie

#### *Multiples Myelom*

Fälle von AML wurden in klinischen Prüfungen an Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom beobachtet, die Lenalidomid entweder in Kombination mit Melphalan oder sofort nach einer hohen Dosis Melphalan und ASCT einnahmen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Myelodysplastische Syndrome*

Ausgangsparameter wie eine komplexe Zytogenetik und eine TP53-Mutation sind bei transfusionsabhängigen Patienten mit einer Del(5q)-Anomalie mit einer Progression zur AML verbunden (siehe Abschnitt 4.4). Das geschätzte kumulative 2-Jahres-Risiko für eine Progression zur AML betrug bei Patienten mit einer isolierten Del(5q)-Anomalie 13,8 %, verglichen mit 17,3 % bei Patienten mit del(5q) und einer zusätzlichen zytogenetischen Anomalie und 38,6 % bei Patienten mit einem komplexen Karyotyp. In einer Post-hoc-Analyse einer klinischen Studie zu Revlimid bei myelodysplastischen Syndromen betrug die geschätzte 2-Jahres-Progressionsrate zur AML 27,5 % bei Patienten, die positiv für IHC-p53 waren, und 3,6 % bei Patienten, die negativ für IHC-p53 waren ( $p=0,0038$ ). Unter den Patienten, die positiv für IHC-p53 waren, wurde bei Patienten, die eine Unabhängigkeit von Transfusionen erreichten, eine niedrigere Progressionsrate zur AML beobachtet (11,1 %), als bei Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprachen (34,8 %).

### Lebererkrankungen

Folgende Lebererkrankungen wurden gemeldet (Häufigkeit nicht bekannt): akute Leberinsuffizienz und Cholestase (beide mit potenziell tödlichem Verlauf), toxische Hepatitis, zytolytische Hepatitis, gemischte zytolytische/cholestatiche Hepatitis.

## **4.9 Überdosierung**

Es liegen ~~Für Patienten mit multiplem Myelom gibt es~~ keine spezifischen Erfahrungen über das Vorgehen bei einer Überdosierung mit Lenalidomid vor, obwohl in Dosisfindungsstudien einige Patienten Dosierungen von bis zu 150 mg ausgesetzt waren. In Einzeldosisstudien wurden manche Patienten Dosierungen von bis zu 400 mg ausgesetzt. Die dosislimitierende Toxizität in diesen Studien war hauptsächlich hämatologischer Art. Im Fall einer Überdosierung ist eine unterstützende Behandlung angezeigt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva. ATC-Code: L04 AX04.

#### Wirkmechanismus / Wirkprinzip

Der Wirkungsmechanismus von Lenalidomid beinhaltet antineoplastische, antiangiogene, erythropoeseestimulierende und immunmodulierende Eigenschaften. Im Speziellen hemmt Lenalidomid die Proliferation bestimmter hämatopoetischer Tumorzellen (einschließlich MM- Plasmazellen und Zellen mit Chromosom-5-Deletionen); es fördert die T-Zell-vermittelte und NK-(*Natural Killer*)-Zell-vermittelte Immunität und erhöht die Anzahl von NKT-Zellen; es hemmt die Angiogenese durch Blockade der Migration und Adhäsion von Endothelzellen sowie die Bildung von Mikrogefäßen; es steigert die fetale Hämoglobinproduktion durch CD34+ hämatopoetische Stammzellen und es hemmt die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (z.B. TNF- $\alpha$  und IL-6) durch Monozyten.

Bei MDS del(5q) hat Lenalidomid eine selektive Hemmung des abnormalen Klons gezeigt, indem es die Apoptose der Del(5q)-Zellen verstärkt.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### *Multiples Myelom*

Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Lenalidomid in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Vergleichsstudien der Phase III (MM-009 und MM-010). In diesen erhielten vorbehandelte Patienten mit multiplem Myelom eine Lenalidomid-plus-Dexamethason-Therapie *versus* eine Dexamethason-Therapie allein. Von den 353 Patienten der MM-009- und MM-010 Studie, die Lenalidomid/Dexamethason erhielten, waren 45,6% 65 Jahre oder älter. Von den 704 ausgewerteten Patienten der MM-009- und MM-010 Studie waren 44,6% 65 Jahre oder älter.

In beiden Studien nahmen die Patienten in der Lenalidomid/Dexamethason (Len/Dex)-Gruppe während jedes 28-Tage-Zyklus einmal täglich 25 mg Lenalidomid oral an den Tagen 1 - 21, und eine entsprechende Placebo-Kapsel einmal täglich an den Tagen 22 - 28 ein. Die Patienten in der Placebo/Dexamethason (Placebo/Dex)-Gruppe nahmen während jedes 28-Tage-Zyklus eine Placebo-Kapsel an den Tagen 1 - 28 ein. In den ersten 4 Zyklen der Therapie nahmen die Patienten beider Therapiegruppen einmal täglich 40 mg Dexamethason oral an den Tagen 1 - 4, 9 - 12 und 17 - 20 ein. In den nachfolgenden 28-Tage-Zyklen wurde die Dexamethason-Dosis auf 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 - 4 reduziert. In beiden Studien wurde die Behandlung bis zur Progression der Erkrankung fortgesetzt. Dosisanpassungen auf Basis von klinischen Befunden und Laborbefunden waren in beiden Studien erlaubt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war in beiden Studien die Zeit bis zur Progression (TTP, *time to progression*). Insgesamt wurden in der MM-009-Studie 353 Patienten (177 in der Lenalidomid/Dexamethason-Gruppe und 176 in der Placebo/Dexamethason-Gruppe), und in der MM-010-Studie 351 Patienten (176 in der Lenalidomid/Dexamethason-Gruppe und 175 in der Placebo/Dexamethason-Gruppe) ausgewertet.

In beiden Studien waren zu Studienbeginn die demographischen und krankheitsbedingten Charakteristika zwischen der Lenalidomid/Dexamethason- und der Placebo/Dexamethason-Gruppe vergleichbar. Beide Patientengruppen wiesen ein mittleres Alter von 63 Jahren, mit einem vergleichbaren Anteil von Männern und Frauen, auf. Der Allgemeinzustand nach ECOG (*ECOG performance status*) in beiden Gruppen war vergleichbar, ebenso die Anzahl und Art der früheren Therapien.

Vorab geplante Interimanalysen beider Studien zeigten, dass hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes TTP (mediane Nachbeobachtungsdauer: 98,0 Wochen) Lenalidomid/Dexamethason gegenüber Dexamethason allein statistisch signifikant überlegen war ( $p < 0,00001$ ). Ebenso waren in beiden Studien die komplette Remission und die Gesamtansprechraten im

Lenalidomid/Dexamethason-Arm signifikant höher als im Dexamethason/Placebo-Arm. Aufgrund dieser Analyseergebnisse erfolgte anschließend in beiden Studien eine Entblindung, um den Patienten in der Placebo/Dexamethason-Gruppe eine Behandlung mit der Lenalidomid/Dexamethason-Kombination zu ermöglichen.

Es wurde eine Wirksamkeitsanalyse für den verlängerten Nachbeobachtungszeitraum mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 130,7 Wochen durchgeführt. In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen für den Nachbeobachtungszeitraum zusammengefasst – die Studien MM-009 und MM-010 wurden dabei gepoolt.

In dieser gepoolten Analyse des verlängerten Nachbeobachtungszeitraums betrug die mediane TTP bei Patienten unter Lenalidomid/Dexamethason (n = 353) 60,1 Wochen (95% KI: 44,3; 73,1) versus 20,1 Wochen (95% KI: 17,7; 20,3) bei Patienten unter Placebo/Dexamethason (n = 351). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug bei Patienten unter Lenalidomid/Dexamethason 48,1 Wochen (95% KI: 36,4; 62,1) versus 20,0 Wochen (95% KI: 16,1; 20,1) bei Patienten unter Placebo/Dexamethason. Die mediane Behandlungsdauer betrug 44,0 Wochen (min: 0,1, max: 254,9) für Lenalidomid/Dexamethason und 23,1 Wochen (min: 0,3, max: 238,1) für Placebo/Dexamethason. In beiden Studien bleiben die komplette Remission (CR), die partielle Remission (PR) sowie die Gesamtansprechraten (CR+PR) im Lenalidomid/Dexamethason-Arm signifikant höher als im Dexamethason/Placebo-Arm. Das mediane Gesamtüberleben in der Analyse des verlängerten Nachbeobachtungszeitraums der gepoolten Studien beträgt 164,3 Wochen (95% KI: 145,1; 192,6) bei Patienten unter Lenalidomid/Dexamethason versus 136,4 Wochen (95% KI: 113,1; 161,7) bei Patienten unter Placebo/Dexamethason. Obwohl 170 der 351 für Placebo/Dexamethason randomisierten Patienten nach Progression der Erkrankung oder nach Entblindung der Studien Lenalidomid erhielten, zeigte sich in der gepoolten Analyse des Gesamtüberlebens ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Lenalidomid/Dexamethason im Vergleich zu Placebo/Dexamethason (*Hazards-Ratio* = 0,833, 95% KI = [0,687; 1,009], p = 0,045).

**Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen zum Stichtag für die verlängerte Nachbeobachtung — gepoolte Studien MM-009 und MM-010**

Endpunkt	Len/Dex (n=353)	Placebo/Dex (n=351)	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses</b>			<b>Hazard-Ratio [95% KI], p-Wert<sup>a</sup></b>
Zeit bis zur Progression Median [95% KI], Wochen	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426] p < 0,001
Progressionsfreies Überleben Median [95% KI], Wochen	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] p ≤ 0,001
Gesamtüberleben Median [95% KI], Wochen 1-Jahres-Gesamtüberlebensrate	164,3 [145,1; 192,6] 82%	136,4 [113,1; 161,7] 75%	0,833 [0,687; 1,009] p = 0,045
<b>Ansprechraten</b>			<b>Odds Ratio [95% KI], p-Wert<sup>b</sup></b>
Gesamtansprechraten [n (%)]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
Komplette Remission [n (%)]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

a: Zweiseitiger log-rank-Test zum Vergleich der Überlebenskurven zwischen den Behandlungsgruppen

b: Zweiseitiger kontinuierlich korrigierter Chi-Quadrat-Test

### Exploratorische Studie

Eine offene, randomisierte multizentrische Studie der Phase 3 wurde an 445 Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom durchgeführt. 222 Patienten wurden in den Behandlungsarm mit Lenalidomid/niedrig dosiertes Dexamethason und 223 in den Behandlungsarm mit Lenalidomid/Dexamethason in Standarddosierung randomisiert. Die in den Behandlungsarm mit Lenalidomid/Dexamethason in Standarddosierung randomisierten Patienten erhielten 25 mg

Lenalidomid/Tag an den Tagen 1 bis 21 eines jeden 28-tägigen Zyklus plus 40 mg Dexamethason/Tag an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 alle 28 Tage während der ersten vier Behandlungszyklen. Die in den Behandlungsarm mit Lenalidomid/niedrig dosiertes Dexamethason randomisierten Patienten erhielten 25 mg Lenalidomid/Tag an den Tagen 1 bis 21 eines jeden 28-tägigen Zyklus plus niedrig dosiertes Dexamethason mit 40 mg/Tag an den Tagen 1, 8, 15 und 22 alle 28 Tage. In der Gruppe mit Lenalidomid/Dexamethason in niedriger Dosierung hatten 20 Patienten (9,1%) mindestens eine Dosisunterbrechung, verglichen mit 65 Patienten (29,3%) im Behandlungsarm mit Lenalidomid/Dexamethason in Standarddosierung.

In einer Post-hoc-Analyse wurde bei der Patientenpopulation mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom in einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 72,3 Wochen im Behandlungsarm mit Lenalidomid/niedrig dosiertes Dexamethason eine niedrigere Mortalität beobachtet (6,8%; 15/220) als im Behandlungsarm mit Lenalidomid/Dexamethason in Standarddosierung (19,3%; 43/223).

Bei längerer Nachbeobachtung scheint jedoch der Unterschied im Gesamtüberleben zu Gunsten des niedrig dosierten Dexamethasons abzunehmen.

In Anbetracht der Tatsache, dass die Patientenpopulation von der zugelassenen Indikation abweicht, sind diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

### *Myelodysplastische Syndrome*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lenalidomid wurden an Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie infolge myelodysplastischer Syndrome mit Niedrig- oder Intermediär-1-Risiko in Verbindung mit einer Deletion 5q als zytogenetischer Anomalie mit oder ohne weitere zytogenetische Anomalien in zwei Hauptstudien untersucht: einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie mit Placebo-Kontrolle und 3 Behandlungsarmen, in der zwei Dosen orales Lenalidomid (10 mg und 5 mg) mit Placebo verglichen wurden (MDS-004), und einer multizentrischen, offenen Phase-II-Studie mit einem Behandlungsarm, in der Lenalidomid (10 mg) angewendet wurde (MDS-003).

Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse repräsentieren das in Studie MDS-003 und MDS-004 untersuchte Intent-to-treat-Kollektiv. Die Ergebnisse der Subpopulation mit einer isolierten Deletion (5q) sind ebenfalls separat aufgeführt (siehe Abschnitt 4.1 zur zugelassenen Indikation).

In der Studie MDS-004 wurden 205 Patienten gleichmäßig auf eine Behandlung mit 10 mg oder 5 mg Lenalidomid oder Placebo randomisiert. Die primäre Wirksamkeitsanalyse umfasste einen Vergleich der Rate der Transfusionsunabhängigkeit in den Behandlungsarmen mit 10 mg und 5 mg Lenalidomid im Vergleich zum Placebo-Arm (Doppelblindphase 16 bis 52 Wochen und offene Behandlungsphase bis zu insgesamt 156 Wochen). Patienten, die nach 16 Wochen keine Anzeichen für ein wenigstens geringfügiges erythrozythäres Ansprechen zeigten, mussten von der Behandlung ausgeschlossen werden. Patienten mit einem wenigstens geringfügigen erythrozythären Ansprechen konnten die Behandlung bis zu einem Verlust des erythrozythären Ansprechens, bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität fortsetzen. Patienten, die anfangs Placebo oder die 5-mg-Dosis erhalten hatten und nach 16 Wochen Behandlung nicht mindestens ein geringfügiges erythrozythäres Ansprechen zeigten, wurde es gestattet, vom Placebo zur 5-mg-Dosis Lenalidomid zu wechseln oder die Lenalidomid-Behandlung mit einer höheren Dosis (5 mg bis 10 mg) fortzusetzen.

In der Studie MDS-003, in der 148 Patienten mit einer Dosis von 10 mg Lenalidomid behandelt wurden, umfasst die primäre Wirksamkeitsanalyse eine Beurteilung der Wirksamkeit der Lenalidomid-Behandlung im Hinblick auf die Erzielung einer Verbesserung der Hämatopoese bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen mit Niedrig- oder Intermediär-1-Risiko.

**Tabelle 2: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse – Studie MDS-004 (Doppelblindphase) und MDS-003, Intent-to-treat-Kollektiv**

<b>Endpunkt</b>	<b>MDS-004 N = 205</b>	<b>MDS-003 N = 148</b>
-----------------	----------------------------	----------------------------

	<b>10 mg<sup>†</sup></b> <b>N = 69</b>	<b>5 mg<sup>††</sup></b> <b>N = 69</b>	<b>Placebo*</b> <b>N = 67</b>	<b>10 mg</b> <b>N = 148</b>
Transfusionsunabhängigkeit (≥ 182 Tage) <sup>#</sup>	38 (55,1 %)	24 (34,8 %)	4 (6,0 %)	86 (58,1 %)
Transfusionsunabhängigkeit (≥ 56 Tage) <sup>#</sup>	42 (60,9 %)	33 (47,8 %)	5 (7,5 %)	97 (65,5 %)
Medianer Zeitraum bis zur Transfusionsunabhängigkeit (Wochen)	4,6	4,1	0,3	4,1
Mediane Dauer der Transfusionsunabhängigkeit (Wochen)	NR <sup>∞</sup>	NR	NR	114,4
Medianer Anstieg des Hgb, g/dL	6,4	5,3	2,6	5,6

<sup>†</sup> Patienten, die an 21 Tagen der 28-tägigen Zyklen mit 10 mg Lenalidomid behandelt wurden.

<sup>††</sup> Patienten, die mit 5 mg Lenalidomid an 28 Tagen der 28-tägigen Zyklen behandelt wurden.

\* Die Mehrheit der Patienten unter Placebo brach die Doppelblindbehandlung wegen mangelnder Wirksamkeit nach 16 Wochen Behandlung ab, bevor sie in die offene Behandlungsphase eintraten.

<sup>#</sup> Verbunden mit einem Hgb-Anstieg von ≥ 1 g/dl

<sup>∞</sup> Nicht erreicht (d. h. der Median wurde nicht erreicht)

In der Studie MDS-004 erreichte ein signifikant größerer Anteil von Patienten mit myelodysplastischen Syndromen unter 10 mg Lenalidomid den primären Endpunkt der Unabhängigkeit von Transfusionen (>182 Tage) als unter Placebo (55,1 % vs. 6,0 %). Von den 47 Patienten mit isolierter del(5q) als zytogenetischer Anomalie, die mit 10 mg Lenalidomid behandelt wurden, erreichten 27 Patienten (57,4 %) Transfusionsunabhängigkeit.

Der mediane Zeitraum bis zur Unabhängigkeit von Transfusionen betrug im Behandlungsarm mit 10 mg Lenalidomid 4,6 Wochen. Die mediane Dauer der Unabhängigkeit von Transfusionen wurde in keinem der Behandlungsarme erreicht, sollte bei Patienten, die mit Lenalidomid behandelt wurden, aber bei mehr als 2 Jahren liegen. Die mediane Zunahme des Hämoglobins (Hgb) gegenüber Baseline betrug im 10-mg-Arm 6,4 g/dl.

Zusätzliche Endpunkte der Studie waren das zytogenetische Ansprechen (im 10-mg-Arm wurden bedeutendes und geringfügiges zytogenetisches Ansprechen bei 30,0 % bzw. 24,0 % der Patienten beobachtet), die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health Related Quality of Life (HRQoL)) und das Fortschreiten der akuten myeloischen Leukämie. Die Ergebnisse für das zytogenetische Ansprechen und die HRQoL stimmten mit den Ergebnissen des primären Endpunktes überein und fielen im Vergleich zu Placebo zugunsten von Lenalidomid aus.

In der Studie MDS-003 erreichte ein großer Teil der Patienten mit myelodysplastischen Syndromen (58,1 %) unter 10 mg Lenalidomid Transfusionsunabhängigkeit (>182 Tage). Der mediane Zeitraum bis zur Transfusionsunabhängigkeit betrug 4,1 Wochen. Die mediane Dauer der Transfusionsunabhängigkeit war 114,4 Wochen. Die mediane Zunahme des Hämoglobins (Hgb) betrug 5,6 g/dl. Bei 40,9 % bzw. 30,7 % der Patienten wurden bedeutendes und geringfügiges zytogenetisches Ansprechen beobachtet.

Ein Großteil der in die Studien MDS-003 (72,9 %) und MDS-004 (52,7 %) aufgenommenen Patienten war mit Erythropoese-stimulierenden Medikamenten vorbehandelt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Revlimid die Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit multiplen Myelom und myelodysplastischen Syndromen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Lenalidomid besitzt ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und kann daher in den optisch aktiven Formen S(-) und R(+) vorliegen. Lenalidomid wird als razemisches Gemisch hergestellt. Lenalidomid ist im Allgemeinen in organischen Lösungsmitteln besser löslich, zeigt jedoch die beste Löslichkeit in 0,1 N HCl-Puffer.

### Resorption

Lenalidomid wird bei gesunden Freiwilligen nach oraler Gabe unter Nüchternbedingungen rasch absorbiert mit maximalen Plasmakonzentrationen zwischen 0,5 und 2 Stunden nach Einnahme. Bei Patienten wie auch bei gesunden Freiwilligen steigen die Maximalkonzentration ( $C_{max}$ ) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) proportional zur Dosis an. Multiple Dosen führen zu keiner ausgeprägten Akkumulation des Wirkstoffs. Im Plasma liegt die relative Verfügbarkeit der S- bzw. R-Enantiomere von Lenalidomid bei etwa 56% bzw. 44%.

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit wird bei gesunden Freiwilligen das Ausmaß der Resorption vermindert, so dass es zu einer etwa 20%igen Abnahme der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und einer 50%igen Abnahme der  $C_{max}$  im Plasma kommt. In den für die ~~pivotalen~~ Zulassung ~~relevanten~~ Hauptstudien ~~ssstudien~~ zum multiplen Myelom und zu myelodysplastischen Syndromen, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Lenalidomid nachgewiesen wurde, war das Arzneimittel allerdings unabhängig von der Nahrungsaufnahme verabreicht worden. Daher kann Lenalidomid unabhängig von den Mahlzeiten verabreicht werden.

### Verteilung

*In vitro* war die Bindung von ( $^{14}C$ )-Lenalidomid an Plasmaproteine gering, mit mittleren Werten von 23% bei Patienten mit multiplem Myelom bzw. 29% bei gesunden Probanden.

Nach Verabreichung einer Tagesdosis von 25 mg tritt Lenalidomid in der menschlichen Samenflüssigkeit auf (<0,01 % der Dosis); 3 Tage nach dem Absetzen des Arzneimittels ist Lenalidomid in der Samenflüssigkeit von gesunden Probanden nicht mehr nachweisbar (siehe Abschnitt 4.4).

### Biotransformation und Elimination

*In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Lenalidomid keinen hemmenden Effekt auf CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A besitzt.

Die größte Menge an Lenalidomid wird über den Urin ausgeschieden. Bei Personen mit normaler Nierenfunktion lag der Anteil der renalen Exkretion an der Gesamt-Clearance bei 90%, wobei Lenalidomid zu 4% mit den Fäzes ausgeschieden wird.

Lenalidomid wird nur zu einem geringen Anteil metabolisiert, da 82% der Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden. Hydroxy-Lenalidomid und N-Acetyl-Lenalidomid machen 4,59% bzw. 1,83% der ausgeschiedenen Dosis aus. Die renale Clearance von Lenalidomid übersteigt die glomeruläre Filtrationsrate; daher wird Lenalidomid zumindest in gewissem Umfang aktiv sezerniert.

In den ~~empfohlenen~~ Dosierungen (~~von 5 bis 25 mg/Tag~~) beträgt die Halbwertszeit im Plasma bei gesunden Freiwilligen ~~und Patienten mit multiplem Myelom~~ etwa 3 Stunden und liegt bei Patienten mit multiplem Myelom oder myelodysplastischen Syndromen zwischen 3 und 5 Stunden.

Die Pharmakokinetik von Lenalidomid wurde an Studienteilnehmern mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht-malignen Ursprungs untersucht. In der betreffenden Studie wurden zwei Methoden zur Klassifizierung der Nierenfunktion angewendet: die über 24 Stunden gemessene Kreatininclearance und die nach der Cockcroft-Gault-Formel geschätzte Kreatininclearance. Die Ergebnisse ~~Pharmakokinetische Analysen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion~~ weisen darauf hin, dass mit abnehmender Nierenfunktion (< 50 ml/min) proportional die gesamte Wirkstoff-Clearance sinkt, was zu einem Anstieg der AUC führt. Die AUC erhöhte sich bei Studienteilnehmern mit mittelschwerer, schwerer und terminaler Niereninsuffizienz um ungefähr das 2,5-, 4- bzw. 5-fache verglichen mit der Gruppe, in der Teilnehmer mit normaler Nierenfunktion und solche mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion gemeinsam vertreten waren. Die Halbwertszeit von Lenalidomid verlängerte sich von etwa 3,5 Stunden bei Patienten mit einer Kreatininclearance > 50 ml/min auf mehr als 9 Stunden bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion < 50 ml/min. Die orale Absorptionsrate von Lenalidomid änderte sich jedoch bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht. Die  $C_{max}$  war bei gesunden Probanden und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ähnlich. Bei einer ~~einzigsten~~ 4-stündigen Dialysesitzung wurden ungefähr 30% des Arzneimittels aus dem Körper eliminiert. Empfohlene Dosisanpassungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind in Abschnitt 4.2 beschrieben.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer Studie zur embryofetalen Entwicklung an Affen wurde Lenalidomid in Dosen von 0,5 bis zu 4 mg/kg/Tag verabreicht. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Lenalidomid bei dem Nachwuchs weiblicher Affen, die Lenalidomid während der Schwangerschaft erhalten haben, zu äußerlichen Fehlbildungen, einschließlich nicht geöffnetem Anus oder Fehlbildungen der oberen bzw. unteren Extremitäten (verkrümmte, verkürzte, missgebildete, malrotierte und/oder fehlende Gliedmaße, Oligo- und/oder Polydaktylie) führte.

Bei einzelnen Feten wurden außerdem diverse viszerale Veränderungen (Farbveränderungen, rote Herde an verschiedenen Organen, kleine farblose Raumforderung über der Atrioventrikularklappe, verkleinerte Gallenblase, Zwerchfellmissbildung) beobachtet.

Lenalidomid besitzt eine potentielle akute Toxizität; die minimalen Letaldosen nach oraler Gabe lagen bei Nagetieren > 2.000 mg/kg/Tag. Wiederholte orale Gaben von 75, 150 und 300 mg/kg/Tag von bis zu 26 Wochen verursachte bei Ratten, besonders bei weiblichen Tieren, in allen 3 Dosierungen einen reversiblen therapieabhängigen Anstieg der Mineralisation des Nierenbeckens. Als Dosis, bei der keine Nebenwirkungen auftraten (*no observed adverse effect level*, NOAEL), wurde weniger als 75 mg/kg/Tag angenommen. Dies ist, basierend auf der AUC, etwa 25-mal höher als die tägliche Exposition für den Menschen. Die wiederholte orale Gabe von 4 und 6 mg/kg/Tag an Affen bis zu 20 Wochen verursachte Mortalität und signifikante Toxizität (ausgeprägter Gewichtsverlust, Abnahme der Zahl an Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten, multiple Organblutungen, Entzündungen des Gastrointestinaltrakts, Lymphoid- und Knochenatrophie). Wiederholte orale Gabe von 1 und 2 mg/kg/Tag an Affen bis zu 1 Jahr führte zu reversiblen Veränderungen der Zellularität im Knochenmark, zu einem leichten Abfall des Myeloid/±Erythroid-Verhältnisses und zu einer Thymusatrophie. Eine leichte Suppression der Leukozytenzahl wurde bei 1 mg/kg/Tag beobachtet, was in etwa – basierend auf AUC-Vergleichen – der menschlichen Dosis entspricht.

*In-vitro*- (bakterielle Mutation, humane Lymphozyten, Maus-Lymphom-Test, Transformation von Embryonalzellen des Syrischen Hamsters) und *in-vivo*- (Mikronukleus-Test bei Ratten) Mutagenitätsstudien zeigten keine arzneimittelbedingten Effekte, weder auf genetischer noch auf chromosomaler Ebene. Studien zur Karzinogenität wurden mit Lenalidomid nicht durchgeführt.

Studien zur Entwicklungstoxizität wurden vorher an Kaninchen durchgeführt. In diesen Studien erhielten Kaninchen orale Gaben von 3, 10 und 20 mg/kg/Tag. Dosisabhängig wurden bei 10 und 20 mg/kg/Tag fehlende mittlere Lungenlappen und bei 20 mg/kg/Tag eine Nierenverlagerung beobachtet. Obwohl diese Effekte bei maternotoxischen Mengen beobachtet wurden, könnten sie einer direkten Wirkung zugeschrieben werden. Bei den Feten wurden Veränderungen von Weichteilen und Skelett ebenfalls bei 10 und 20 mg/kg/Tag beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### REVLIMID® 2,5 mg Hartkapseln:

Kapselinhalt:	Lactose Mikrokristalline Cellulose Croscarmellose-Natrium Magnesiumstearat
Kapselhülle:	Gelatine Titandioxid (E171) Indigocarmin (E132) Eisen(III)-hydroxid-oxid x H <sub>2</sub> O (E172)

Drucktinte: Schellack  
Propylenglycol  
Eisen(II,III)-oxid (E172)  
Kaliumhydroxid

REVLIMID® 5 mg Hartkapseln:

Kapselinhalt: Lactose  
Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat

Kapselhülle: Gelatine  
Titandioxid (E171)

Drucktinte: Schellack  
Propylenglycol  
Eisen(II,III)-oxid (E172)  
Kaliumhydroxid

REVLIMID® 10 mg Hartkapseln:

Kapselinhalt: Lactose  
Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat

Kapselhülle: Gelatine  
Titandioxid (E171)  
Indigocarmin (E132)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

Drucktinte: Schellack  
Propylenglycol  
Eisen(II,III)-oxid (E172)  
Kaliumhydroxid

REVLIMID® 15 mg Hartkapseln:

Kapselinhalt: Lactose  
Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat

Kapselhülle: Gelatine  
Titandioxid (E171)  
Indigocarmin (E132)

Drucktinte: Schellack  
Propylenglycol  
Eisen(II,III)-oxid (E172)  
Kaliumhydroxid

REVLIMID® 25 mg Hartkapseln:

Kapselinhalt: Lactose  
Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat

Kapselhülle: Gelatine

Titandioxid (E171)

Drucktinte: Schellack  
Propylenglycol  
Eisen(II,III)-oxid (E172)  
Kaliumhydroxid

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Polyvinylchlorid (PVC) / Polychlorotrifluoroethylen (PCTFE) / Blisterpackung mit Aluminiumfolie

Packungsgröße: 21 Kapseln.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verbrauchte Kapseln sind an den Apotheker zurückzugeben.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

REVLIMID<sup>®</sup> 2,5 mg Hartkapseln: EU/1/07/391/005

REVLIMID<sup>®</sup> 5 mg Hartkapseln: EU/1/07/391/001

REVLIMID<sup>®</sup> 10 mg Hartkapseln: EU/1/07/391/002

REVLIMID<sup>®</sup> 15 mg Hartkapseln: EU/1/07/391/003

REVLIMID<sup>®</sup> 25 mg Hartkapseln: EU/1/07/391/004

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Juni 2007

Datum der ersten Verlängerung der Zulassung: 14. Juni 2012

## 10. STAND DER INFORMATION

| Juni 2013

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